

Licht- und elektronenmikroskopische
Untersuchungen am exokrinen Rattenpankreas
nach intraduktaler Instillation von Escherichia Coli

von

Josef Birkmann

aus

Pfiffitz

1981

1982 # 114

Aus dem Pathologischen Institut
der Universität Erlangen-Nürnberg,
Direktor: Prof. Dr. V. Becker

Licht- und elektronenmikroskopische
Untersuchungen am exokrinen Rattenpankreas
nach intraduktaler Instillation von *Escherichia Coli*

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen-Nürnberg

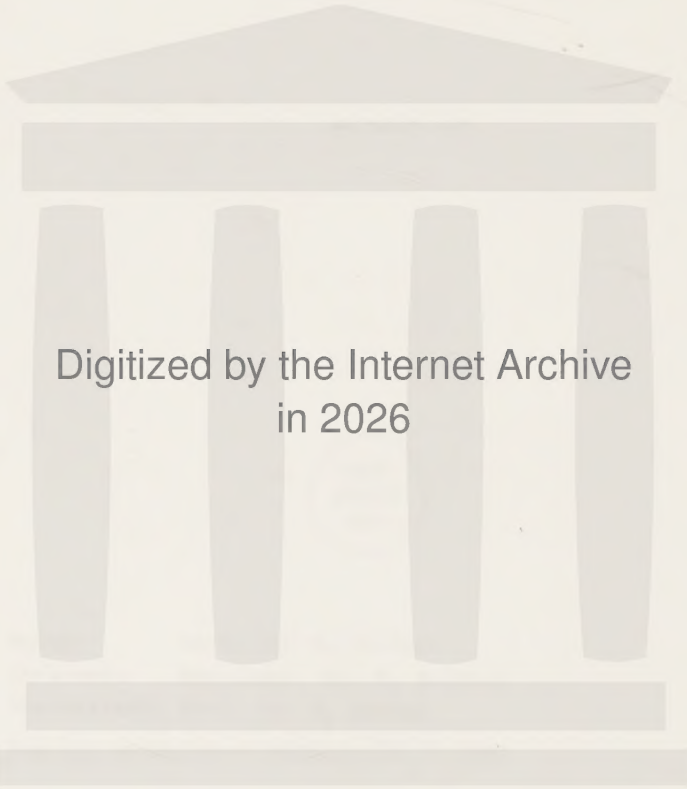
vorgelegt
von
Josef Birkmann
aus
Pifflitz

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. V. Becker
Referent: **Priv.-Doz. Dr. K. Richter**
Korreferent: Prof. Dr. V. Becker
Tag der mündlichen Prüfung: 23.11.1981

für Florian



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	1
B. Material und Methoden	2
1. Materialien	2
2. Operationstechnik	2
3. Kontrollversuche	3
4. Histologische Aufarbeitung der Organe	4
5. Elektronenmikroskopische Aufarbeitung der Pankreasproben	5
C. Ergebnisse	8
1. Überlebenszeiten	8
2. Makroskopische Befunde	12
a) Überlebenszeit 1 Minute bis 2 Stunden	12
b) Überlebenszeit 3 Stunden	12
c) Überlebenszeit 4 Stunden bis 6 Stunden	13
d) Überlebenszeit 8 Stunden bis 14 Stunden	13
e) Kontrolltiere	14
3. Lichtmikroskopische Befunde	16
a) 1 Minute Überlebenszeit	16
b) 3 Minuten Überlebenszeit	18
c) 10 Minuten Überlebenszeit	19
d) 20 Minuten Überlebenszeit	21
e) 30 Minuten Überlebenszeit	22
f) 1 Stunde Überlebenszeit	26
g) 2 Stunden Überlebenszeit	28
h) 3 Stunden Überlebenszeit	30
i) 4 Stunden Überlebenszeit	32
j) 5 und 6 Stunden Überlebenszeit	35
k) 7 Stunden Überlebenszeit	36

	Seite
l) 8 - 14 Stunden Überlebenszeit	41
m) 15 Stunden Überlebenszeit (reduzierte Keimzahl)	50
n) 23 Stunden Überlebenszeit (reduzierte Keimzahl)	51
o) 40 Stunden Überlebenszeit (reduzierte Keimzahl)	52
p) 8 Stunden Überlebenszeit (Kontrolltiere)	54
q) 5 Tage Überlebenszeit (Kontrolltiere)	55
4. Elektronenmikroskopische Befunde	57
a) Überlebenszeit bis 1 h nach Injektion der Escherichia-coli-Suspension	57
b) Überlebenszeit 2h bis 7h nach Instillation der Escherichia-coli-Suspension	62
c) Ultrastrukturelle Befunde der bakteriellen Besiedlung des Pankreas	67
d) Ultrastrukturelle Befunde bei den Kontrolltieren	80
D. Diskussion	84
1. Grundzüge der Morphologie und Physiologie von Escherichia coli	84
a) Morphologie	84
b) Kultur	87
c) Wachstumsverhalten	87
d) Stoffwechsel	89
e) Antigenstruktur	89
f) bakterielle Toxine	90
2. Grundzüge der Morphologie und Physiologie des exokrinen Pankreas	93
a) Makroskopie	93
b) Histologie	93
c) Physiologie und Biochemie	95

	Seite
3. Besprechung der eigenen Ergebnisse	101
a) Die Reaktionen der einzelnen Gewebe des Pankreas auf die intraduktale Escherichia-coli-Instillation	101
b) Reaktionen der übrigen Organe der Brust- und Bauchhöhle	107
c) Der Einfluß der Bakterienkonzentra- tion auf die Art und das Ausmaß der Veränderungen am Pankreas	109
d) Die Reaktion des exokrinen Pankreas auf die intraduktale Instillation einer sterilen Bouillon	112
e) Der Ausbreitungsweg der Bakterien im exokrinen Pankreas	113
4. Zur Pathogenese der bakteriellen Pan- kreatitis und der hämorrhagisch- tryptischen Pankreasnekrose	119
a) Die unmittelbaren Folgen der retro- graden Instillation einer Escherichia- coli-haltigen Bouillon	119
b) Folgen der Bakterieninvasion und -vermehrung	121
c) Die Spätfolgen der Coli-Instillation	123
5. Humanpathologische und klinische Aspekte der ascendierenden Pankreasgang-Infektion	125
a) Der Stellenwert infektiöser Pankreati- tiden in der Humanpathologie	128
b) Der Einsatz endoskopischer Untersu- chungsmethoden und Möglichkeit der direkten retrograden Keimeinschleppung	129
c) Mögliche Wege der bakteriellen Besiedlung des Pankreas	130
d) Zur Pathologie der akuten bakteriell- ascendierenden Pankreatitis beim Menschen	132
E. Zusammenfassung	134
F. Literatur	137

A. EINLEITUNG

Die bakterielle Genese findet in der Ätiologie der akuten Pankreatitis wenig Beachtung.

Um das Verhalten des exokrinen Pankreas nach einer experimentell erzeugten ascendierenden Infektion des Pankreasgangsystems zu untersuchen, wurde Wistar-Ratten eine Suspension von *Escherichia coli* nach Laparotomie in den Pankreasausführungsgang instilliert. Die Tiere wurden in definierten zeitlichen Intervallen getötet. Das exokrine Pankreas wurde licht- und elektronenmikroskopisch untersucht, weitere lebenswichtige Organe ausschließlich lichtmikroskopisch.

Die pathogenetischen Mechanismen bakterieller ascendierender Infektionen des Pankreas des Menschen, wie sie z.B. im Rahmen der sich ausweitenden sogenannten aggressiven Diagnostik auftreten können, werden mit den tierexperimentell gewonnenen Ergebnissen verglichen.

B. MATERIAL UND METHODEN

1. Materialien:

Als Versuchstiere wurden insgesamt 32 Wistar-Ratten verwendet. Es handelte sich durchwegs um weibliche Tiere; das Körpergewicht der Ratten betrug durchschnittlich etwa 300 Gramm.

Die Escherichia-coli-haltige Bouillon wurde uns freundlicherweise vom Institut für Mikrobiologie der Universität Erlangen-Nürnberg (Direktor: Prof. Dr. W. Knapp) zur Verfügung gestellt; auch die Bestimmung der Keimkonzentration wurde von diesem Institut durchgeführt.

2. Operationstechnik:

Die Ratten wurden mit Hexobarbital (Evipan^R) narkotisiert. Die applizierte Dosis lag zwischen 100 und 200 mg pro kg Körpergewicht. Nach intraperitonealer Injektion von ca. 0.2 ml Evipan^R trat bei allen Tieren nach 3 bis 5 Minuten der Narkosezustand ein. Bei besonders kräftigen Tieren war vereinzelt eine Nachinjektion von 0.1 ml erforderlich, um eine ausreichende Narkosetiefe zu erreichen. Einige Ratten zeigten in den ersten Minuten nach der Evipan^R-Applikation leichte generalisierte Krampferscheinungen, die sich aber nach wenigen Zuckungen wieder lösten.

Die Bauchhaut wurde rasiert und mit Sterillium^R desinfiziert. Daraufhin wurde mit einem ca. 1 - 2 cm langen Schnitt in der Linea alba knapp unterhalb des Xiphoides die Bauchhöhle eröffnet.

Durch Hervorziehen der Duodenalschleife konnte der papillennahe Abschnitt des Pankreasganges gut dargestellt werden. Der Ductus choledochus wurde in der Nähe der Leberpforte mit einer stumpfen Klemme schonend abgeklemmt, um eine Instillation der Bouillon in die Gallenwege zu verhindern. Um bei der Punktion des Pankreasganges größere Beweglichkeit zu haben, und um den Druck im Gangsystem während der Injektion möglichst niedrig zu halten, wurde die Punktionsnadel über einen Weichgummischlauch mit der Spritze verbunden.

Die Punktion des Ductus Wirsungianus erfolgte jeweils ca. 3 mm von der Papille entfernt. Daraufhin wurde die entsprechende Menge der Bakteriensuspension langsam intraduktal injiziert.

Vor dem Herausziehen der Kanüle wurde das Duodenum distal von der Papille unter sanftem Druck mit einer stumpfen Pinzette gefaßt und etwa 1 Minute lang zusammengedrückt, um einen größeren Reflux von Bouillon aus dem Pankreasgang zu vermeiden.

Der Wundverschluß erfolgte mittels zweier Nähte mit Dexon^R-Fäden; eine davon in der Schicht des Peritoneums und der Mm. recti, die zweite in der Bauchhaut.

Anschließend wurde das Operationsgebiet nochmals mit Sterillium^R desinfiziert. Die Tiere wurden dann in Seitenlage in die Käfige gelegt. Denjenigen Tieren, die 2 - 3 Stunden post operationem noch nicht spontan das angebotene Wasser zu sich nahmen, wurden prophylaktisch ca. 3 - 5 ml einer 0.9%igen Kochsalzlösung intraperitoneal injiziert.

3. Kontrollversuche:

Die Behandlung derjenigen Ratten, die als Kontrolltiere dienten, unterschied sich von der der Versuchstiere ledig-

lich in der Art der applizierten Suspension. Ihnen wurde mit derselben oben beschriebenen Technik jeweils die Menge von 0.3 ml einer sterilen Bouillon intraduktal injiziert.

4. Histologische Aufarbeitung der Organe:

Diejenigen Tiere, die nach Zeitplan getötet wurden, bekamen eine Äthernarkose.

Bei Atemstillstand, aber noch schlagendem Herzen wurde rasch die Bauchhöhle eröffnet und 2 - 3 kleine Gewebeproben aus der Kopf-, Schwanz- bzw. Gangregion des Pankreas entnommen. Anschließend wurden die Tiere durch Abtrennung des Herzens von den großen Gefäßen getötet und sofort seziert.

Bei den Tieren, die über Nacht starben und nicht sofort nach Eintreten des Todes seziert werden konnten, verzichteten wir auf die Entnahme von Gewebeproben für die Elektronenmikroskopie.

Bei der Sektion wurden folgende Organe zur histologischen Untersuchung entnommen:

PANKREAS, HERZ, LUNGEN, KOPFSPEICHELDRÜSE, LEBER, MILZ, DUODENUM, KOLON und NIEREN.

Sie wurden sogleich in 10%igem Formalin fixiert, dann zugeschnitten und in Paraffinblöcke eingebettet. Von jedem Block wurden mit dem Paraffinmikrotom 6 Schnitte von 4 - 5 µm Dicke hergestellt, die dann nach 4 verschiedenen Methoden gefärbt wurden:

- a) Hämatoxylin-Eosin (HE),
- b) Löfflers Methylenblau (MB),
- c) Perjodsäure - Schiff'sches Reagens (PAS),
- d) Trichromfärbung nach Goldner (GO).

Die fertigen Präparate wurden abschließend mit Eukitt^R eingedeckt.

5. Elektronenmikroskopische Aufarbeitung der Pankreasproben:

Das lebensfrisch entnommene Gewebe wurde in kleine Blöckchen mit einer Kantenlänge von ca. 1 mm mittels Rasierklinge oder Skalpell zerteilt und sofort für 2 Stunden in 2.5%iger Glutaraldehydlösung fixiert. Danach wurden die fixierten Blöckchen in Phosphatpuffer mit einem pH von 7.3 - 7.6 gewaschen (Millonig-Puffer). Im Falle der nicht sofortigen weiteren Bearbeitung wurden die gepufferten Blöcke nochmals in Millonig-Puffer gewechselt bzw. zweimal gewaschen. Danach erfolgte die Osmierung in 1%-iger Osmiumtetroxid-Lösung für die Dauer von 2 Stunden; gefolgt von einem 10-minütigen Auswaschen in Millonig-Puffer. Aufsteigende Acetonreihe 30, 50, 60, 70, 80, 90, 95 und 4mal 100 %, davon 2mal in wasserfreiem Aceton. Jede einzelne Stufe dauerte mindestens 10 Minuten.

Epon-Herstellung: Stammlösung A 13 ml (5 ml Epon 812 und 8 ml Härter DDSA, gut gemischt) und Stammlösung B 15 ml (8 ml Epon 812 und 7 ml Härter MNA, gut gemischt) wurden mit 18 Tropfen Beschleuniger bei Zimmertemperatur gut gemischt. Die fertige Epon-Lösung wurde mit 100%igem Aceton in einem Verhältnis 1 : 1 gemischt. Dieser Mischung wurden die Gewebelöcke zugegeben und mindestens 30 Minuten darin belassen. Die fertige Epon-Mischung wurde mit 100%igem Aceton in einem Mischungsverhältnis 1 : 3 gegen die Epon-Mischung 1 : 1 ausgetauscht. Die Gewebelöcke verblieben mindestens 30 Minuten in der neuen Mischung, meistens über Nacht. Danach 2mal reines Epon jeweils 30 Minuten. Des weiteren wurden die einzelnen Gewebelöcke in Gelatine-Kapseln nochmals in reines Epon eingebettet und über Nacht im Brutschrank bei 65° Celsius belassen. Jetzt wurden die Gelatine-Kapseln gelöst. Nunmehr waren die Gewebelöcke

fertig eingebettet und konnten als Vorbereitung für die Anfertigung von Semidünnschnitten und Ultradünnschnitten pyramidenartig getrimmt werden (Trimmergerät Reichert TM 60).

Herstellung der Semidünnschnitte: Nach dem Schneiden mit dem Glasmesser wurden die Schnitte in einer 10%igen Acetonlösung aufgefangen und auf einem Objektträger in 10%iger Acetonlösung weitertransportiert. Die in dem Acetontropfen auf dem Objektträger liegenden Schnitte (Dicke ca. 0,5 μ m) wurden auf einer Wärmeplatte durch Verdunsten der Acetonlösung angetrocknet. Das Färben der Schnitte erfolgte durch Auftropfen von 1%iger Toluidinblau-Lösung auf die auf der Wärmeplatte befindlichen Semidünnschnitte bis zum Auftreten eines schillernden Randes an der Peripherie des Toluidinblau-Tropfens. Danach 2maliges Abspülen der Schnitte in Leitungswasser und Trocknen der Schnitte mittels aufgelegten Filterpapiers. Eindecken mit Eukitt^R.

Herstellung der Ultradünnschnitte: Die gewünschte Stelle des Blockes wurde angeschnitten; davon Ultradünnschnitte mit einer Schichtdicke zwischen 20 - 50 nm (Silber bis Silbergrau) hergestellt. Bei Verwendung eines Glasmessers wurden die Schnitte in 10%iger Acetonlösung aufgefangen, beim Schneiden mit einem Diamantmesser in Aqua bidestillata. Die Schnittbänder wurden auf Kupfernetzchen aufgefangen und die Flüssigkeit vorsichtig mit Filterpapier von der Seite abgezogen bzw. abgetrocknet. Kontrastierung 20 Minuten mit gesättigter Uranylazetat-Lösung (gesättigte 50%ige Alkohollösung); mit 50%igem Alkohol dreimal abspülen und trocknen lassen. 10 Minuten mit 6%iger Bleizitrat-Lösung nachkontrastieren (1.33 g Bleinitrat in 15 ml Aqua bidest. + 1.76 g Natriumzitrat in 15 ml Aqua bidest. + 8 ml 1normaler NaOH; Gemisch mit Aqua bidest. auf 50 ml auffüllen). Danach wurden

die Schnitte 3mal in Aqua bidest. gespült und staubfrei luftgetrocknet.

Blockkontrastierung: Nach dem 70%igen Aceton wurden die Blöcke in gesättigte Uranylacetat-Lösung (gesättigte 70%ige Alkohollösung) gelegt (1 Stunde lang). Danach wurde die Acetonreihe mit 70%igem Aceton fortgesetzt.

C. ERGEBNISSE

1. Überlebenszeiten:

a) 1. Gruppe:

In der ersten Versuchsreihe wurde 9 Ratten jeweils 1 ml der E.-coli-Bouillon injiziert; die Keimkonzentration der Bouillon lag zwischen 10^{10} /ml und 10^{11} /ml.

Bereits 3 Stunden nach der Instillation verstarb eine Ratte unter den klinischen Zeichen des Schocks. Ein Tier wurde bereits 3 Minuten post injectionem getötet; 4 Stunden und 5 Stunden post injectionem jeweils ein weiteres. Die übrigen 5 Tiere erholten sich gut von der Operation.

Obwohl sich alle 5 Ratten am Abend bereits wieder bewegt hatten und von sich aus Nahrung und Wasser zu sich genommen hatten, war am nächsten Morgen kein einziges Tier mehr am Leben. Das heißt, daß alle diese Tiere in dem Zeitraum zwischen 8h post injectionem und 14h post injectionem den Folgen der E.-coli-Instillation erlegen waren.

b) 2. Gruppe:

Um zu sehen, inwieweit der frühe letale Ausgang mit der Höhe des applizierten Volumens zusammenhängt, wurde bei der folgenden Versuchsreihe die Menge der injizierten E.-coli-Suspension von 1.0 ml auf 0.5 ml reduziert. Die Keimkonzentration lag weiterhin zwischen 10^{10} /ml und 10^{11} /ml, die Keimzahl wurde also auf die Hälfte reduziert.

Von den 4 Ratten dieser Serie wurde je eine nach 30 Minuten, nach 2 Stunden und nach 7 Stunden getötet. Das 4. Tier verstarb wiederum über Nacht (Überlebenszeit 8 - 14 Stunden).

c) 3. Gruppe:

Die Menge der applizierten Bouillon wurde ceteris paribus weiter reduziert. 7 Tiere erhielten jeweils 0.2 ml Bouillon, 2 weiteren wurde nur 0.1 ml gespritzt. Nach 1 Minute, nach 10 Minuten, nach 20 Minuten und nach 1 Stunde wurde je eine Ratte getötet (sie alle hatten 0.2 ml der E.-coli-Suspension erhalten). Von den übrigen 5 Tieren lebte wiederum keines länger als 8 - 14 Stunden; sie verstarben alle über Nacht. Unter diesen Ratten befanden sich auch die 2 Tiere, die nur 0.1 ml der Bouillon erhalten hatten.

d) 4. Gruppe: Kontrolltiere:

Diejenigen 5 Ratten, denen jeweils 0.3 ml einer sterilen Bouillon in den Pankreasgang gespritzt worden waren, erholten sich allesamt sehr schnell von der Operation. Sie begannen bereits 1 - 2 h post operationem zu trinken und umherzulaufen.

3 von ihnen wurden nach 8 Stunden getötet, das heißt zu dem Zeitpunkt, um den herum die meisten der vorher behandelten Tiere an den Folgen der E.-coli-Instillation gestorben waren. Die anderen 2 Kontrolltiere wurden in gutem Allgemeinzustand nach komplikationsloser Wundheilung 5 Tage post operationem getötet.

e) 5. Gruppe: Reduktion der Keimkonzentration um das 10^5 -fache:

In dieser Gruppe wurden 3 Ratten je 0.3 ml einer E.-coli-Bouillon injiziert, deren Keimgehalt auf ca. 10^6 /ml (entspricht in etwa einem Faktor von 10^{-5} !) reduziert worden war.

Diese Tiere überlebten die E.-coli-Applikation etwas länger: eines starb nach 15 Stunden, ein weiteres nach 23 Stunden, das dritte nach etwa 2 Tagen (um die 40 Stunden post injectionem).

Eine zusammenfassende Übersicht über die einzelnen Versuchsserien hinsichtlich appliziertem Volumen, Keimkonzentration und Überlebenszeit liefert Tabelle 1. Die Abbildung 1 zeigt die Relation zwischen der spontanen Überlebenszeit (ÜZ) und der Größe des applizierten Volumens bei gleichbleibender Keimkonzentration.



Abb. 1: Beziehung zwischen der spontanen Überlebenszeit (ÜZ) und dem applizierten Volumen:

Es läßt sich keine Korrelation feststellen!

Tab. 1: Übersicht über die Tierversuche

Nr. Gruppe		Menge	Keim- konzentration	Überlebens- zeit	Bemerkungen
1	1	1 ml	$10^{10} - 10^{11}/\text{ml}$	3 min	getötet
2	"	"	"	3 h	gestorben
3	"	"	"	4 h	getötet
4	"	"	"	5 h	"
5	"	"	"	8 - 14 h	gestorben
6	"	"	"	"	"
7	"	"	"	"	"
8	"	"	"	"	"
9	"	"	"	"	"
10	2	0.5 ml	"	30 min	getötet
11	"	"	"	2 h	"
12	"	"	"	7 h	"
13	"	"	"	8 - 14 h	gestorben
14					
15	3	0.2 ml	"	1 min	getötet
16	"	"	"	10 min	"
17	"	"	"	20 min	"
18	"	"	"	1 h	"
19	"	"	"	6 h	gestorben
20	"	"	"	8 - 14 h	"
21	"	"	"	"	"
22	"	0.1 ml	"	"	"
23	"	"	"	"	"
24	4	0.3 ml	steril	8 h	getötet
25	"	"	steril	"	"
26	"	"	steril	"	"
27	"	"	steril	5 Tage	"
28	"	"	steril	"	"
29	5	"	ca. $10^6/\text{ml}$	15 h	gestorben
30	"	"	"	23 h	"
31	"	"	"	30 - 40 h	"

2. Makroskopische Befunde:

a) Überlebenszeit 1 Minute bis 2 Stunden:

Makroskopisch fand sich bei diesen Tieren bei der Sektion ein vergrößertes, ungleichmäßig angeschwollenes Pankreas von weißlich-gelber Farbe. Teilweise war der glasig schimmernde Peritonealüberzug durch ein farbloses bis bernsteinfarbenes Ödem von der Organoberfläche abgedrängt. In keinem Fall waren makroskopisch hämorrhagische oder nekrotische Bezirke am Pankreas zu beobachten. Das peripankreatische Fettgewebe wies keinerlei Nekrosen auf.

Die Einstichstelle der Punktionsnadel war nicht mehr zu eruieren. Keinerlei Verklebungen oder Verwachsungen, kein Exsudat in der freien Bauchhöhle.

Leber von regelrechter Farbe, Form und Konsistenz.

Magen, Dünn- und Dickdarm zeigten sich ebenfalls ohne Auffälligkeiten, genauso die Nieren.

Die Lungen waren gut belüftet und hatten eine rosa-bis hellrote Farbe. Myokard und Kopfspeicheldrüsen ebenfalls o.B.

b) Überlebenszeit 3 Stunden:

Bei Eröffnung der Bauchhöhle fand sich bei diesem Tier ein trüber Erguß von ca. 3 ml. Das Pankreas war hochgradig geschwollen, es füllte die ganze Breite des Oberbauchs aus. Es wies eine düsterrote Farbe auf und war von schwarzen, bräunlichen und schmutzig-weißen Bezirken durchsetzt. Bezüglich der Konsistenz ergab sich ein ebenso buntes Bild: insgesamt eher zerfließlich, wies es auch feste, bröckelige und prall-elastische Stellen auf.

Im peripankreatischen Fettgewebe kalkspritzerartige Nekrosen.

Die Leber war geringgradig vergrößert, die Milz zerfließlich in ihrer Konsistenz. Das Duodenum war aufgetrieben und stark dilatiert, bei Eröffnung entleerte sich schmutzig-brauner, übelriechender Inhalt.

An den übrigen Organen der Bauchhöhle und des Retroperitonealraums war makroskopisch kein auffälliger Befund zu erheben.

In der Brusthöhle fanden sich düsterrote bis blaurote Lungen von festerer Konsistenz; das Herz war makroskopisch unauffällig.

c) Überlebenszeit 4 Stunden bis 6 Stunden:

Die makroskopischen Befunde dieser Tiere ähnelten weitgehend denen, die unter 1 Minute bis 2 Stunden Überlebenszeit beschrieben wurden:

Das gesamte Pankreas war hochgradig geschwollen und von schmutzig-weißer bis weißlich-gelber Farbe. Der Peritonealüberzug wirkte sulzig-verdickt, war durch ein starkes subseröses Ödem von der Pankreasoberfläche getrennt und zeigte nur noch stellenweise eine spiegelnde Oberfläche. Kein Erguß in der Bauchhöhle.

Das peripankreatische Fettgewebe erschien durchgehend unauffällig, die Milz in den meisten Fällen vergrößert. Leber, Magen, Dünn- und Dickdarm zeigten keine Besonderheiten; die Nieren waren bezüglich Farbe, Form und Konsistenz regelrecht.

In der Brusthöhle fanden sich gut belüftete, rosafarbene Lungen; Myokard o.B. Im Pleuraraum ebenfalls kein Erguß.

d) Überlebenszeit 8 Stunden bis 14 Stunden:

Bei allen diesen Tieren, die über Nacht verstorben waren,

fand sich in der Bauchhöhle ein schmutzig-brauner faulig riechender Erguß. Die Menge betrug etwa 2 - 3 ml.

Das Pankreas dieser Tiere war größtenteils breiig-nekrotisch und von zerfließlicher Konsistenz. Durchgehend zeigte sich eine hochgradige Hyperämie des Organs mit unterschiedlich großen hämorrhagischen Zonen.

Peripankreatisch in den meisten Fällen Fettgewebstnekrosen von der typischen kalkspritzerartigen Form. An den umliegenden Organen (Magen, Duodenum, Leber, Kolon) wiesen die Kontaktflächen mit dem hochgradig geschwollenen Pankreas teilweise eine graugrüne bis schwärzliche Verfärbung auf.

Magen und Duodenum waren in den meisten Fällen aufgetrieben und hyperämisch. Die Leber zeigte eine feste Konsistenz, die sich besonders von der weichen, zerfließlichen Milz abhob. An den Nieren makroskopisch kein auffälliger Befund.

In der Brusthöhle fand sich ein schlaffes, dilatiertes Myokard und schwere, feste, blaurote bis schwarze Lungen. Kein Erguß im Pleuraraum.

Die hier beschriebenen Befunde fanden sich auch bei den Versuchstieren, die eine Bouillon mit niedriger Keimzahl (ca. 10^6 /ml) erhalten hatten. Der einzige Unterschied bestand in einer erheblich geringeren quantitativen Ausprägung der Veränderungen am Pankreas.

e) Kontrolltiere:

Makroskopisch fand sich bei den Tieren, denen sterile Bouillon appliziert worden war, ein geringgradig geschwollenes Pankreas von hauptsächlich gallertartiger bis fester Konsistenz mit spiegelglattem Serosaüberzug. Die Farbe schwankte von weißlich bis bernsteingelb. Keine hämorrhagischen, nekrotischen oder sonstwie mas-

siv veränderten Bezirke. Kein Erguß in der Bauchhöhle. Das peripankreatische Fettgewebe und die Milz waren unauffällig.

Leber, Darm, Nieren, Herz, Lungen und Kopfspeicheldrüsen waren bei allen diesen Tieren makroskopisch ohne Befund.

3. Lichtmikroskopische Befunde

a) 1 Minute Überlebenszeit

Histologisch findet sich im Pankreas ein unterschiedlich stark ausgeprägtes interstitielles Ödem, das die einzelnen Lobuli zum Teil auseinanderdrängt (Abb. 2).

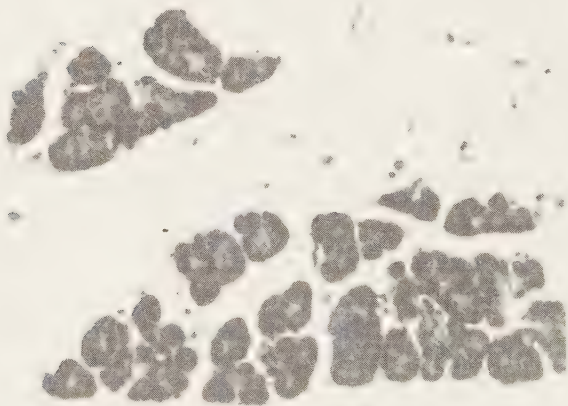


Abb. 2: Exokrines Pankreas der Ratte nach intraduktaler Applikation von 0,2 ml einer Escherichia coli-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml. Hochgradiges interstitielles Ödem mit Auseinanderdrängen der Azini, dystrophischer Azinocytyenschädigung, basalen Abschnmelzungen des Zytoplasmas und mit erweiterten venösen Blutgefäßen.
Überlebenszeit 1 Minute post applicationem.
Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 300-fach

In Gangnähe finden sich ganz vereinzelt Azinuszellnekrosen ohne zellige Reaktion (Abb. 3). Der Sekretgranulagehalt der einzelnen Azinozyten ist in allen Parenchymabschnitten gleichartig ausgeprägt. Die Gänge sind mäßiggradig erweitert. Arterielle und venöse Blutgefäße mit normal weiter zarter Wand und mit geringfügig erweitertem Lumen.

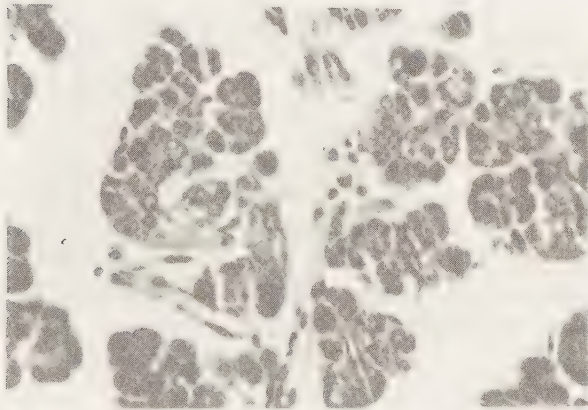


Abb. 3: Exokrines Pankreas der Ratte nach intraduktaler Applikation von 0,2 ml einer *Escherichia coli*-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml. Hochgradiges perilobuläres Ödem, wenige stark ausgeprägte intralobuläre ödematöse Insudationen. Erheblicher dystrophischer Azinuszellschaden mit Anisonucleose, teils abgeschmolzenem, teils verbreitertem Zytoplasmasaum, Heterochromasie der Kerne und mit einzelnen Pyknosen. Zum Teil aus dem Verband gelöste nekrotische Azinozyten. Mäßig stark erweiterte dünnwandige Venolen. Keine interstitiellen Entzündungszellen. Überlebenszeit post applicationem 1 Minute. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 300-fach

Inselapparat ohne Zelluntergänge oder dystrophische Veränderungen. In der Methylenblaufärbung sieht man einzelne subserös angeordnete Bakterienansammlungen.

Entzündliche zellige Exsudationen oder Proliferationen finden sich nicht. Entparenchymisierungen oder größere Bakterienansammlungen sind ebenfalls nicht zu eruieren. Das peripankreatische Fettgewebe besteht aus univakuolären Fettgewebszellen und zeigt gehörig weite Blutgefäße. Leber mit regelrechten Leberzellamellen und entzündungsfreien Portalfeldern sowie entzündungsfreien Gallengängen. In der Niere regelrechte Struktur der Glomerula und der Tubuli contorti I. und II. Ordnung. Normal weite Blutgefäße. Keine Bakterienansammlungen oder Entzündungsprozesse.

In der Lunge regelrechte Textur, schmale Alveolarsepten, regelrechtes Alveolardeckepithel, gehörig weite Blutgefäße und normal weite entzündungsfreie größere und kleinere Bronchialäste. Zarte Pleura. Keine Bakterienansammlungen, keine Entzündung.

Myokard von regelrechter Struktur. Entzündliche oder degenerative Veränderungen oder Bakterienansammlungen finden sich nicht.

b) 3 Minuten Überlebenszeit

Histologisch in den Pankreaten dieser Tiere ein unterschiedlich stark ausgeprägtes, vorwiegend interlobuläres Ödem, das die einzelnen Lobuli zum Teil auseinanderdrängt. Vereinzelt findet sich auch ein intralobuläres Ödem mit einer geringgradigen Dissoziation der Azini. In einzelnen Lobulusabschnitten Einzelzellnekrosen und kleinere Gruppenzellnekrosen mit Untergang einzelner Azini, wobei zum Teil nur noch Kerne schattenhaft nachweisbar sind. Eine entzündungszellige Reaktion ist noch nicht nachweis-

bar. Der Sekretgranulagegehalt ist in allen Abschnitten nahezu gleichförmig ausgeprägt. Neben stärker ödematös veränderten Lobuli finden sich solche ohne wesentliche pathologische Veränderungen. Die Gänge sind normal weit, frei von Bakterienansammlungen oder Entzündungsinfiltraten. Vereinzelt finden sich innerhalb der Lumina kleinere eiweißhaltige Präzipitate.

Die Blutgefäße besitzen eine dünne Wand und ein mittelweites bis geringgradig erweitertes Lumen. Entzündliche Gefäßwandveränderungen sind nicht nachweisbar.

Nur ganz vereinzelt finden sich mikrofokale interstiellie Bakterienansammlungen inmitten des ödematösen Stroma, entzündliche Veränderungen sind an diesen Stellen nicht nachweisbar.

Die Langerhans'schen Inseln sind von regelrechter Struktur, dystrophische oder entzündliche Veränderungen sind nicht nachweisbar.

Leber, Herz, Niere, Dünn- und Dickdarm sowie Lunge sind von regelrechter Struktur.

Die Milz enthält entzündlich vergrößerte Follikel mit geringgradig aktivierten Keimzentren und eine blutreiche rote Pulpa.

c) 10 Minuten Überlebenszeit

Histologisch findet sich in dem Pankreas dieser Tiere ein nahezu in allen Abschnitten ausgeprägtes interstiellies bzw. interlobuläres und zum Teil intralobuläres Ödem. Die einzelnen Lobuli und Lobulusabschnitte sind infolge des Ödems unterschiedlich stark auseinandergedrängt. Innerhalb des Ödems finden sich einzeln liegende Azinozyten und abgesprengte Azini mit dystrophischen Veränderungen. Sie weisen eine verstärkte Basophilie, basale Abschmelzung, Pyknose und einen reduzierten

Sekretgranulagehalt auf (Abb. 4). Diese Veränderungen sind um einzelne Langerhans'sche Inseln, die in allen Abschnitten sonst unauffällig sind, im Sinne eines sogenannten Halo-Phänomens weniger stark ausgeprägt. Die Gänge sind normal bis mittelweit, von einem unverdächtigen, vorwiegend einschichtigen kubischen Epithel ausgekleidet, besitzen eine zarte kollagenfaserige Wand und sind von einem mäßiggradigen periduktalen Ödem umgeben.

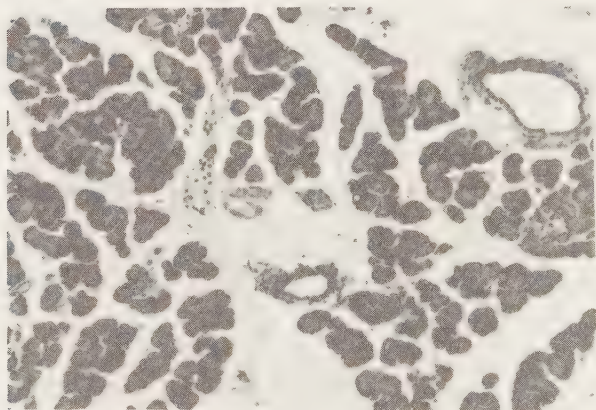


Abb. 4: Exokrines Pankreas der Ratte nach intraduktaler Applikation von 0,2 ml einer Escherichia-coli-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml. Unterschiedlich stark ausgeprägtes erhebliches inter- und intralobuläres Ödem mit Dissoziation der Azini, erweiterten Blutgefäßen und mit herdförmiger Leukostase. Vermehrt nekrotische aus dem Verband gelöste Azinozyten. Überlebenszeit 10 Minuten. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 80-fach

Innerhalb der Gänge keine Bakterienansammlungen, keine entzündlichen Wandveränderungen. Die Blut- und Lymphgefäße sind normal bis mittelweit und besitzen eine zarte entzündungsfreie Wand. Nur in einzelnen Kapillaren und Venolen stellt sich eine Leukostase dar.

Das peripankreatische Fettgewebe ist ebenfalls entzündungsfrei, enthält regelhafte Gefäße und einzelne gering entzündlich aktivierte Lymphknötchen.

Die Leber besitzt eine regelrechte Läppchenzeichnung und weite Zentralvenen. Entzündliche oder degenerative Veränderungen finden sich nicht. In der Milz ist die rote Pulpa sehr stark hyperämisch und die Lymphfollikel geringgradig entzündlich aktiviert. Herz, Nieren, Kopfspeicheldrüse, Dünn- und Dickdarm sind von regelrechter Struktur. In der Lunge finden sich einzelne lymphozytäre und abschnittsweise auch neutrophile granulozytäre peribronchiale Entzündungsinfiltrate.

Im periduktalen Bindegewebe um größere Gänge des exokrinen Pankreas finden sich einzelne Bakterien. Eine objektivierbare oder stärkere Bakterienvermehrung oder Bakterienansammlungen sind nicht zu erkennen.

d) 20 Minuten Überlebenszeit

Histologisch in dem exokrinen Pankreas ein nur mäßiggradig ausgeprägtes, vorwiegend interstitielles und nur mäßiggradig vorhandenes intralobuläres Ödem. Im wesentlichen gleichen die Veränderungen denen nach 10 Minuten Überlebenszeit. Die Peripherie der Lobuli enthält einzelne basophile Einzelzellnekrosen mit basalen Abschmelzungen, Pyknose und Sekretgranulaverlust des Zytoplasma. In den normal weiten entzündungsfreien Gängen vereinzelt eiweißhaltige Präzipitate. Das Ödem ist stark lobulär

akzentuiert. Das exokrine Parenchym ist um die unauffälligen Langerhans'schen Inseln größtenteils völlig intakt. Im Interstitium einzelner Lobuli eine geringgradige mikrofokale Bakterienvermehrung ohne entzündungszellige Reaktion. In einzelnen kleineren Blutgefäßen stellt sich eine Leukostase dar, die übrigen größeren und mittelgroßen arteriellen und venösen Blutgefäße sind entzündungsfrei.

Ein auffälliges periduktales Ödem besteht nicht. In einzelnen Azinozyten stellen sich intrazytoplasmatische Vakuolen dar. Das peripankreatische Fettgewebe ist entzündungsfrei. Die darin gelegenen kleineren Lymphknötchen zeigen regelrechte Struktur und geringgradige entzündliche Hyperplasie.

Myokard, Leber, Kopfspeicheldrüsen, Nieren, Dünn- und Dickdarm zeigen regelrechte Struktur ohne entzündliche oder degenerative Veränderungen. In Sonderheit finden sich keine Bakterienansammlungen. In der Lunge sind einzelne kleinere Bronchien von locker angeordneten Lymphozyteninfiltraten und kleineren Lymphfollikeln umgeben.

e) 30 Minuten Überlebenszeit

Das gesamte Pankreasparenchym ist durch ein massives Ödem, das sich bis in die Interzellularspalten der einzelnen Azini vorschiebt, auseinandergedrängt. Große Teile des erweiterten Interstitiums sind von einem zellarmen, fädig strukturierten, blaß-eosinroten Exsudat durchsetzt, das in Gangnähe dichter strukturiert erscheint (Abb. 5). Man findet vorwiegend Gruppenzellnekrosen, die in den Bezirken mit dichter strukturiertem Exsudat stärker ausgeprägt sind und in denen häufig

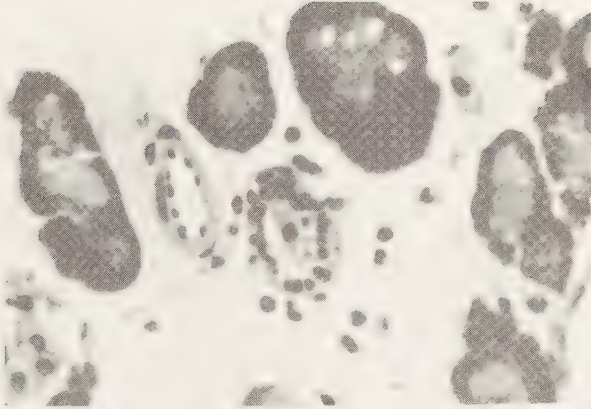


Abb. 5: Exokrines Pankreas der Ratte nach intraduktaler Applikation von 0,5 ml Escherichia-coli-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml. Hochgradiges zellarmes interstitielles Ödem mit einer angedeutet fädigen Innenstruktur, die besonders periduktal um erweiterte kleinere Ausführungsgänge ausgeprägt ist. In den dilatierten Venen Leukostase und Emigration von neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten transmural durch die Gefäßwand bis in das Interstitium. Auseinandergerängte unterschiedlich große Azini. Vakuolisierung des Zytoplasmas mehrerer Azinozyten. Überlebenszeit 30 Minuten. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 300-fach

Bakterienansammlungen nachweisbar sind. Die Nekroseherde bzw. die Bezirke mit geschädigten Zellen zeigen keine feste Beziehung zur Läppchenstruktur, teils liegen sie zentrilobulär, teils in der Peripherie der Läppchen (Abb. 6). Die großen Gänge erscheinen unauffällig, die kleinen zum Teil mit scholligen Massen angefüllt. Die Leukostase in den Venolen ist etwas ausgeprägter als

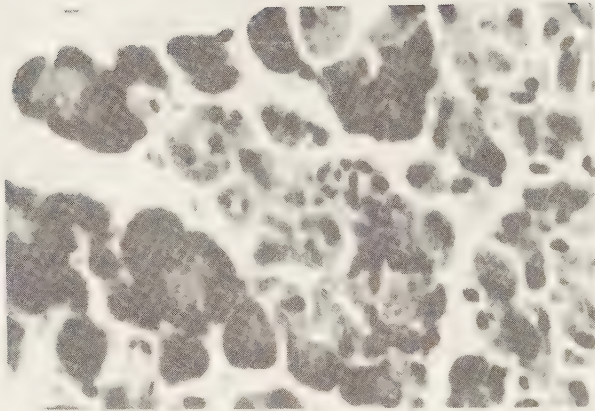


Abb. 6: Exokrines Rattenpankreas nach intraduktaler Applikation von 0,5 ml Escherichia-coli-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml. Mäßig stark ausgeprägtes intralobuläres Ödem. Einzelne Gruppenzellnekrosen ohne Beziehung zur Läppchenstruktur. Neben mäßig dystrophisch veränderten Azinozyten finden sich pyknotische Azinusepithelien und Azinusverbände. Überlebenszeit 30 Minuten. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 450-fach

bei den vorher beschriebenen Tieren, im Interstitium sieht man vereinzelt Entzündungszellen aus neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten und Makrophagen (Abb. 7).

In den weniger stark betroffenen Azinozyten findet sich ein regelrechter Sekretgranulagehalt. Einzelne Lobuli zeichnen sich durch disseminierte akute areaktive Nekrosen aus.

Leber, Herz, Nieren, Kopfspeicheldrüsen, Dünn- und Dick-

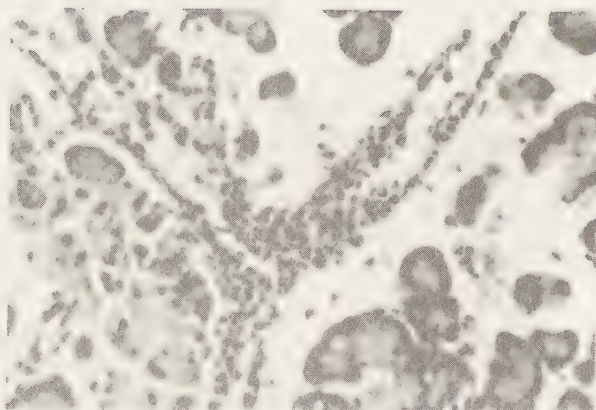


Abb. 7: Exokrines Pankreas der Ratte nach intraduktaler Applikation von 0,5 ml *Escherichia coli*-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml. Unterschiedlich stark ausgeprägtes interstitielles Ödem. Erhebliche Gefäßdilatation mit starker Leukozytose und mit Austritt von zelligen Blutbestandteilen durch die Gefäßwand. Unterschiedlicher Schädigungszustand der einzelnen Lobeli. Zum Teil Vakuolisierung der Azinozyten. Überlebenszeit 30 Minuten post applicationem. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 200-fach

darm sind von regelrechter Struktur. Die Milz besitzt eine stark hyperämische rote Pulpa und nur gering entzündlich aktivierte Lymphfollikel. In der Lunge sind die kleineren Bronchialäste von schütteren Lymphozyteninfiltraten und kleineren Lymphfollikeln umgeben.

f) 1 Stunde Überlebenszeit

Histologisch im exokrinen Pankreas ein insgesamt mäßiggradig ausgeprägtes, unterschiedlich stark vorhandenes Ödem, wobei in einzelnen Abschnitten Lobuli auseinandergedrängt und Azini abgesprengt werden. Inmitten dieser kleineren Ödemseen dystrophische und nekrobiotische, einzeln liegende Azinozyten und Azini. In anderen größeren Bezirken ist die Struktur regelhaft vorhanden. Hier finden sich inmitten der Lobuli frischere dystrophische Zellveränderungen mit erheblicher Basophilie des Zytoplasma. Außerdem ist der Sekretgranulagehalt starken Schwankungen unterworfen. Im Interstitium der ödematösen Abschnitte kleinere Bakterienansammlungen. Entzündungszellige Reaktion findet sich nicht. Das exokrine Gewebe ist besonders um die intakten Langerhans'schen Inseln erhalten (Abb. 8). Die Blutgefäße zeigen keine entzündlichen Veränderungen und sind normal bis mittelweit. Das Gangsystem besitzt eine entzündungsfreie Wand, kleine eiweißhaltige Präzipitate in einzelnen kleineren Seitenästen, und läßt jegliche Bakterienansammlungen vermissen. Die Lymphgefäße sind zum Teil erweitert und mit einem eosinroten homogenen Inhalt angefüllt. Bakterienansammlungen sind hier nicht nachweisbar. Entzündungsfreies peripankreatisches Fettbindegewebe und einzelne darin gelegene geringgradig entzündlich aktivierte Lymphknötchen.

Leber, Herz, Lunge, Kopfspeicheldrüsen, Nieren und Dünn- sowie Dickdarm sind von regelrechter Struktur und entzündungsfrei. Keine Bakterienansammlungen. In der Milz eine akute Blutstauung und entzündlich aktivierte Lymphfollikel.

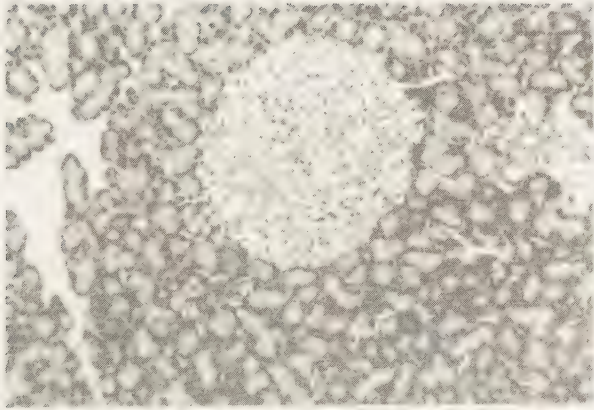


Abb. 8: Exokrines und endokrines Rattenpankreas nach intraduktaler Applikation von 0,2 ml Escherichia-coli-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml. Geringfügiges fokales interstitielles Ödem. Regelrechte Parenchymstruktur perifokal um eine Langerhans'sche Insel. Sogenanntes Halo-Phänomen. Intakte periinsuläre Azini und Azinozyten. Überlebenszeit 1 Stunde post applicationem. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 80-fach

g) 2 Stunden Überlebenszeit

Neben einem ausgeprägten inter- und intralobulären Ödem, das das gesamte Pankreas durchzieht, findet man ausgedehnte Nekrosezonen, die größtenteils in Läppchenzentren gelegen sind (Abb. 9). Daneben sieht man auch abschmelzende Azinozyten, Nekrosesäume am Läppchenrand. Die periinsulären Azini sind hierbei zum Teil ausgenommen, d.h. auch hier ist teilweise ein Halo-Effekt feststellbar. In den großen und kleinen Gängen liegt meistens scholliges eosinophiles Material, teilweise auch Erythrozyten und Leukozyten.

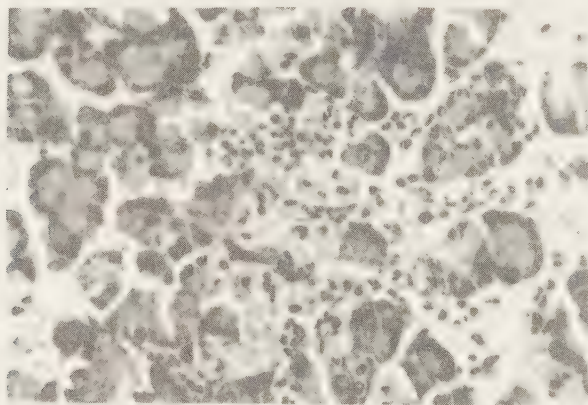


Abb. 9: Exokrines Rattenpankreas nach intraduktaler Applikation von 0,5 ml Escherichia coli-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml. Unterschiedlich stark ausgeprägtes interstitielles Ödem. Zahlreiche nekrotische und dystrophisch geschädigte Azinozyten. Zentrolobuläre konfluierende Gruppenzellnekrose, die von neutrophilen Granulozyten durchsetzt wird. Überlebenszeit 2 Stunden. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 100-fach

In den Gefäßen, besonders den Venolen, zeigt sich eine Stase der Erythrozyten verbunden mit einer Margination der Leukozyten. In den Interstitien befindet sich ein mäßig zellreiches Exsudat, das vorwiegend aus polymorphkernigen Leukozyten besteht, abschnittsweise in Gefäßnähe stärker ausgeprägt ist. Innerhalb einiger nekrotischer Azini liegen viele Bakterien (Abb. 10), wogegen in den Gängen keine zu finden sind. Zahlreiche derartige bakteriell durchsetzte nekrotische Azini sind zusätzlich von neutrophilen Granulozyten durchsetzt.

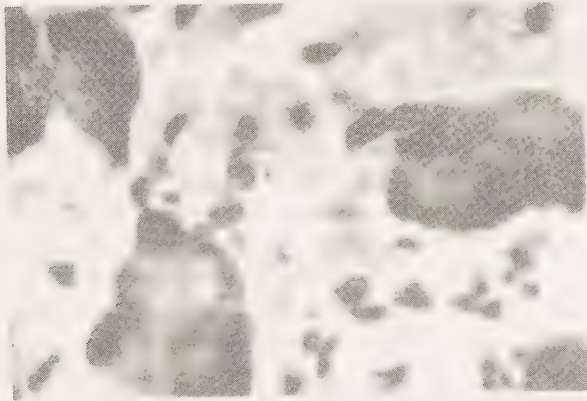


Abb. 10: Exokrines Rattenpankreas nach intraduktaler Applikation von 0,5 ml *Escherichia coli*-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml. Fokale Parenchymnekrose, die von *Escherichia coli* durchsetzt wird. Benachbarte Azinusanteile zeigen dystrophische Veränderungen. Übriges Interstitium ist frei von Bakterien. Überlebenszeit 2 Stunden. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 1000-fach (Ölimmersion)

Das Myokard, die Kopfspeicheldrüsen, die Leber, die Nieren und der Dickdarm sind von regelrechter Struktur und ohne entzündliche Veränderungen. Im Lumen des proximalen Dünndarms finden sich neben Chymus vermehrt Bakterien und einzelne neutrophile Granulozyten. Die Milz enthält kleine Follikel und eine mäßig verbreiterte hyperämische rote Pulpa.

h) 3 Stunden Überlebenszeit

Das exokrine Pankreas zeigt eine subtotale Nekrose mit zahlreichen konfluierenden Hämorrhagien, hochgradigem interstitiellem und intralobulärem Ödem, in dem ganze Lobuli oder Lobuliabschnitte nur noch schattenhaft nachweisbar sind. Innerhalb dieser nekrotischen Azini und Lobuli finden sich azinär gebundene Bakterienhaufen, die bis an die Basalmembran der Azini bzw. an die Azinusperipherie heranreichen und hier scharf gegen das hochgradig ödematös durchtränkte periazinäre Interstitium demarkiert sind. Daneben finden sich einzelne Azini mit völliger Aufhebung der Azinusstruktur und Übertritt der Bakterienhaufen in das Interstitium. In diesen Abschnitten finden sich größere konfluierende Bakterienansammlungen und Bakterienrasen. Die Nekrosen sind nur schütter von neutrophilen Granulozyten durchsetzt und enthalten massenhaft Erythrozyten. Die weniger stark betroffenen Lobuli besitzen massenhaft Nekrosen mit stark pyknotischen Kernen, abgeschmolzenem Zytoplasmasaum und Zelllysis. Vereinzelt auch intrazytoplasmatische Vakuolen. Inmitten dieser Ödem- und Blutseen liegen vorwiegend peripher weitestgehend erhaltene Lobuli ohne wesentliche ödematöse oder entzündliche Veränderungen (Abb. 11). Die Blutgefäße sind unter-

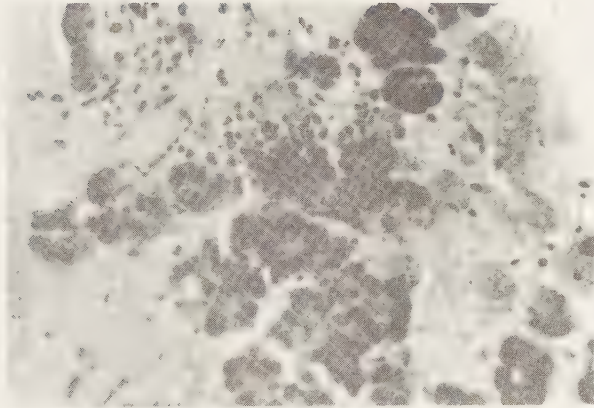


Abb. 11: Exokrines Rattenpankreas nach intraduktaler Applikation von 1 ml *Escherichia coli*-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml. Erhebliches eiweißreiches körniges interstitielles Ödem. Alle Grade der Zellschädigung von mäßiger Dystrophie bis zum völligen Zelluntergang. Tryptische Nekrosen, intra- und extraazinäre Bakterienhaufen. Fokale Ansammlungen von neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten. Überlebenszeit 3 Stunden. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 200-fach

schiedlich stark weit, enthalten an mehreren Stellen periphere Fibrinthromben und sind in den zentralen Abschnitten stärker dilatiert. Mancherorts finden sich tryptische und periphere lipolytische Nekrosen. Größere Gänge sind nicht nachweisbar und möglicherweise der Nekrose anheimgefallen. Die erkennbaren kleineren Gänge inmitten der erhaltenen Lobuli sind nur geringfügig

periduktal ödematös verändert und sonst unauffällig. In der Lunge stellt sich eine unterschiedlich stark ausgeprägte chronische Broncho-Bronchiolitis dar. Die Blutgefäße sind stark erweitert und enthalten zahlreiche neutrophile Granulozyten entsprechend einer mittelgradigen Leukostase sowie vereinzelt periphere Fibrinthromben. Ferner peribronchiale kleinherdige Dystelektasen.

Das Myokard enthält ebenfalls zahlreiche erweiterte venöse und arterielle Blutgefäße und ein geringgradiges interstitielles Ödem. In der Leber finden sich einzelne zentrale areaktive hämorrhagische Nekrosen. In den Nieren geschwollene Hauptstückepithelien mit abgehobenen Kernen und mit einer Hydropie des Zytoplasma, erheblicher Hyperämie und Kongestion der Blutgefäße neben hyperämischen und zum Teil kollabierten Kapillarschlingen der Glomerula. Ferner einzelne mikrofokale periphere Fibrinthromben. Die Kopfspeicheldrüsen weisen regelrechte Struktur auf. Im Dünndarm finden sich neutrophil-granulozytär durchsetzte Zottennekrosen. In einzelnen Lymphknoten eine nahezu in allen Abschnitten ausgeprägte entzündliche Reaktion mit deutlich entzündlich gereizten Kernzentren der Follikel.

i) 4 Stunden Überlebenszeit

Die Befunde bei diesem Tier entsprechen weitgehend denen, wie sie bei dem Tier mit 2 Stunden Überlebenszeit beschrieben wurden. Man sieht ein ausgeprägtes Ödem und zentrilobulär betonte einzelne Gruppenzellnekrosen, an den Gefäßen eine starke Hyperämie, im Interstitium ein geringfügiges Exsudat mit neutrophilen Granulozyten, vereinzelt Blutaustritten (Abb. 12).

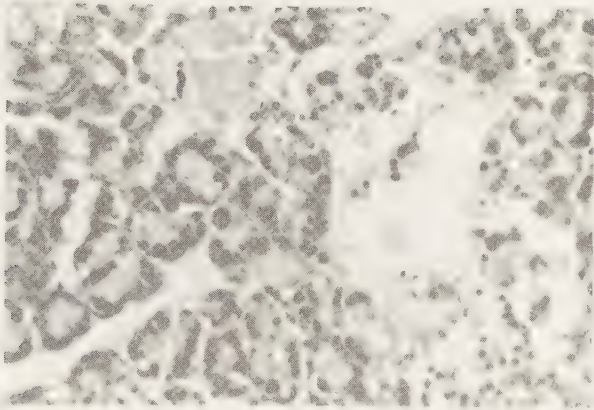


Abb. 12: Exokrines Rattenpankreas nach intraduktaler Applikation von 1 ml *Escherichia coli*-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml. Unterschiedlich stark ausgeprägtes inter- und intralobuläres Ödem. Zunahme des eiweißreichen und hämorrhagischen Exsudats. Unterschiedlich stark ausgeprägte dystrophische Zellschädigung der Azinozyten. Überlebenszeit 4 Stunden. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 200-fach

Interstitiell finden sich wenig Bakterien, dagegen liegen im Bereich der Nekrosezone viele Bakterien intrazellulär und intraazinär, wobei sich die Azinusgrenzen nicht überschreiten (Abb. 13). Die Gänge sind gehörig weit, vereinzelt von neutrophilen Granulozyten und schmalen Ödemmantel umgeben. In den Lumina abschnittsweise schollige eiweißhaltige Präzipitate. Auch hier sind die Veränderungen lobulär unterschiedlich stark ausgeprägt, neben nahezu unauffälligen Läppchen finden

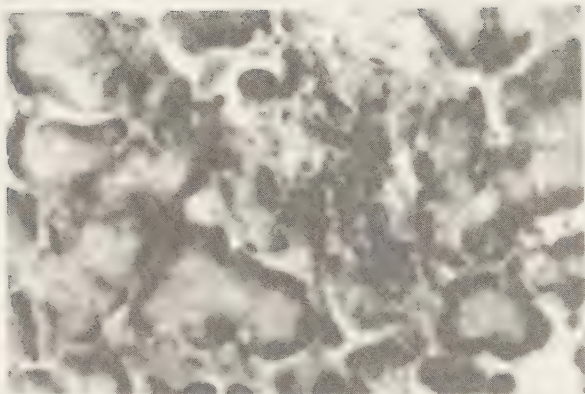


Abb. 13: Exokrines Rattenpankreas nach intraduktaler Applikation von 1 ml Escherichia-coli-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml. Geringfügiges interstitielles Ödem mit Hervortreten der Interzellularspalten. Ersatz eines Azinus durch Bakterienkolonien, die im wesentlichen auf die Azinusgrenzen beschränkt sind. Vakuolisierung des Zytoplasmas der benachbarten Azinozyten.
Überlebenszeit 4 Stunden.
Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 1000-fach

sich solche mit disseminiert verteilten bakterienhaltigen, vorwiegend areaktiven Nekrosen.

Die Langerhans'schen Inseln sind frei von entzündlichen Infiltraten, die Kapillarschlingen sind weit und enthalten zahlreiche Erythrozyten.

Im peripankreatischen Fett-Bindegewebe hyperämische Gefäße und herdförmige Zellinfiltrate aus Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten.

Das Myokard ist von regelrechter Struktur und enthält nur vereinzelt gering erweiterte Blutgefäße. In der Lunge peribronchiale unterschiedlich stark ausgeprägte lymphozytäre Infiltrate. Die Niere enthält vakuolär und granulär geschwollene Hauptstückepithelien, erweiterte Blutgefäße bei sonst regelrechter Struktur. Im Dünndarm einzelne leukozytäre Spitzennekrosen. Die Kopfspeicheldrüsen sind ohne pathologische Veränderungen.

In der Milz eine stark hyperämisch verbreiterte rote Pulpa und disseminiert verteilte gering entzündlich aktivierte Lymphfollikel.

j) 5 und 6 Stunden Überlebenszeit

Die Nekrosezonen im Pankreas sind nicht so ausgedehnt, doch sind größere Anteile des Parenchyms vakuolig verändert. Die Gänge sind teilweise mit hyalinen Schollen gefüllt. Auch bei diesen Tieren enthält das Exsudat nur wenig Zellen.

Vereinzelt beobachtet man kleine Kolliquationsnekrosen, die von kleinen Hämorrhagien umgeben sind. In diesen Bezirken bilden die Bakterien, die man ansonsten im Bereich des geschädigten Parenchyms nur in geringer Anzahl antrifft, kolonieähnliche Rasen.

In der Leber weite Fluträume mit Erythrozyten und neutrophilen Granulozyten sowie intrasinusoidale Bakterienhaufen und Bakterienvermehrungen im Bereich von kleineren intravasalen Leukozytenzyklindern.

Im Myokard erweiterte Blutgefäße und geringfügiges interstitielles Ödem. In der Lunge finden sich einzelne Dystelektasen und schütterere Rundzellinfiltrate um mittelgroße und kleinere Luftröhrenäste. In der Milz eine erhebliche entzündliche Hyperplasie der roten Pulpa

mit lymphoretikulozytärer und granulozytärer Infiltration sowie Hämorrhagien. Die Lymphfollikel sind nur geringfügig aktiviert. Auffällig sind breite perifollikuläre Zellsäume, die überwiegend aus Retikulumzellen, Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten bestehen.

In der Niere eine akute Tubulonephrose und akute Blutstauung sowie einzelne kollabierte Kapillarschlingen der Glomerula. Dünndarm mit einzelnen Zottenspitzennekrosen. Die Kopfspeicheldrüsen sind von regelhafter Struktur.

k) 7 Stunden Überlebenszeit

Dieses Tier bietet das Vollbild einer bakteriellen leukozytären Pankreatitis mit zahlreichen hämorrhagisch-tryptischen Nekrosezonen. Nahezu die Hälfte des Parenchyms ist in Form von breit konfluierenden Azinusnekrosen zerstört, wobei keine Prädilektionsstellen der Nekrosezonen zu erkennen sind. Die noch erhaltenen Azinozyten sind zum großen Teil vakuolig degeneriert (Abb. 14).

Die Interstitien sind in allen Abschnitten von einem zell- und fibrinreichen Exsudat erfüllt; bei den Zellen handelt es sich hauptsächlich um polymorphkernige Leukozyten. In diesen Bezirken finden sich massive Bakterienansammlungen, die zum Teil kleine Kolonien bilden (Abb. 15). In den zerstörten Bezirken liegen die Bakterien gehäuft intrazellulär bzw. intraazinär, zum Teil auch interstitiell. Mit zunehmendem Ausmaß des Zellschadens durchbrechen die Bakterien die Azinusgrenze.

Das Exsudat ist in Gefäßnähe hämorrhagisch, in den Venolen finden sich Fibrinthromben sowie eine Stase.

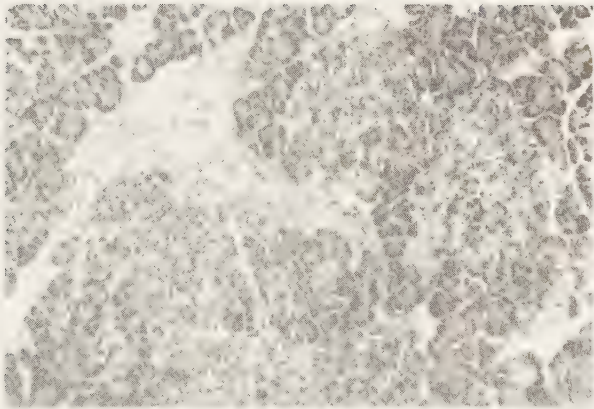


Abb. 14: Exokrines Rattenpankreas nach intraduktaler Applikation von 0,2 ml *Escherichia coli*-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml. Erhebliche leukozytär-granulozytäre Infiltration größerer Pankreasabschnitte bei mäßig stark ausgeprägtem interlobulärem Ödem. Leukozytäre Gruppenzellnekrosen des exokrinen Pankreas. Überlebenszeit 7 Stunden. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 80-fach

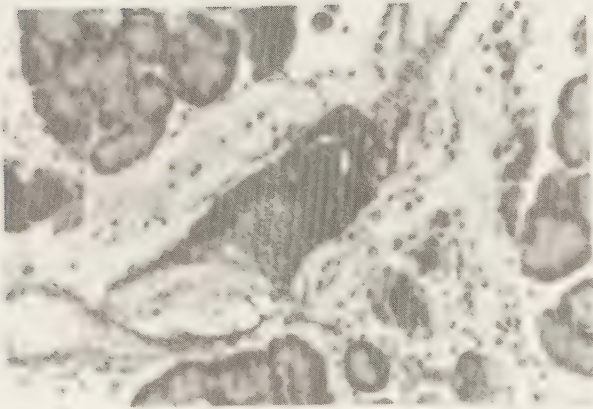


Abb. 15: Exokrines Rattenpankreas nach intraduktaler Applikation von 0,2 ml Escherichia-coli-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml. Erweiterter kleinerer Ausführungsgang mit pfropfartigem Coliwachstum. Bakterien füllen weite Strecken des Ganglumens aus. Lockere periduktale lymphogranulozytäre entzündliche Reaktion und periduktales Ödem. Überlebenszeit 7 Stunden. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 200-fach

Abschnittsweise geht das hämorrhagisch-leukozytäre Exsudat in das Bild der tryptischen Nekrose über: unscharf begrenzte Schatten von Azinozyten liegen zusammen mit angedauten Erythrozyten in einer feinfädig strukturierten blaß-eosinroten Masse. Die kleinen und mittelgroßen Gänge enthalten massiv Bakterien. Die stark erweiterten Lymphgefäße sind von einem homogenen eosinroten Inhalt angefüllt und weisen keine Bakterien auf.

Die Langerhans'schen Inseln sind abschnittsweise sekundär in den Entzündungsprozeß einbezogen (Abb. 16). Innerhalb der häufig zu beobachtenden erweiterten Kapillaren finden sich reichlich Bakterienkolonien, die jedoch die Gefäßgrenze respektieren.

In der Milz, die makroskopisch deutlich vergrößert war, eine stark hyperämisch rote Pulpa mit lymphoretikulozytärer Hyperplasie und teils kleine, teils mäßig erweiterte Lymphfollikel mit lymphozellulärer Hyperplasie.

Weiterhin eine disseminierte intravasale Blutgerinnung (Dic-Syndrom), wobei besonders in der Lunge und in einzelnen Nierengefäßen periphere Mikrothromben nachweisbar sind. In der Niere zusätzlich ein mäßiggradiger akuter Tubulusschaden. Im Myokard geringfügiges Ödem und ebenfalls nur gering erweiterte Blutgefäße. Die Kopfspeicheldrüse ist von regelrechter Struktur, ebenfalls die untersuchten Abschnitte des Darmes.

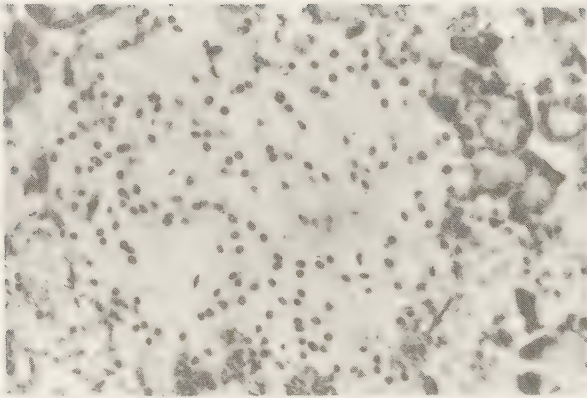


Abb. 16: Exokrines Rattenpankreas nach intraduktaler Applikation von 0,2 ml Escherichia-coli-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml. In den Entzündungsprozeß einbezogene ödematöse Langerhans'sche Insel mit zahlreichen grobbläsigen Vakuolen der Inselzellen. Deutliches Inselödem. Periinsulär fein fibrillär und granulär dargestellte Bakterienrasen (Pfeil). Kein Halo-Phänomen. Zerstörte periinsuläre Azinozyten. Überlebenszeit 7 Stunden. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 300-fach

1) 8 - 14 Stunden Überlebenszeit

Innerhalb der Pankreaten dieser Tiere, die erst nach dem Exitus letalis obduziert wurden, fand sich ein nahezu gleichartiger Befund. Das Pankreas war lobulär unterschiedlich stark betroffen, es fanden sich ausgedehnte hämorrhagisch-leukozytäre und tryptische Nekrosen neben Lobuli, die nur geringgradige Veränderungen aufwiesen (Abb. 17). Teilweise ist in den Zonen der Kolliquations-

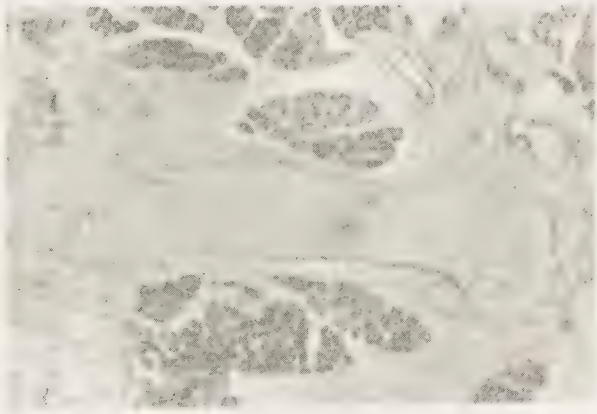


Abb. 17: Exokrines Rattenpankreas nach intraduktaler Applikation von 0,2 ml Escherichia-coli-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml. Erhebliche akute tryptische Pankreasnekrose mit herdförmig akzentuiertem Parenchymuntergang. Ausgeprägtes Speichelödem. Hochgradige Gefäßdilatation mit Andauung der Gefäßwand und herdförmiger Skeletierung der Gefäßwände unter Aussparung von Elasticalamellen. Überlebenszeit 12 Stunden. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 20-fach

nekrose noch die frühere Läppchenstruktur erkennbar, des weiteren lassen sich Schatten von Azinozyten, von Gefäßwandanteilen, Bakterienkolonien, zerstörten Erythrozyten und Leukozyten unterscheiden. Manche Läppchen sind von der tryptischen Auflösung nur teilweise erfaßt, man sieht alle Stadien der Zelldegeneration bzw. Lyse (Abb. 18).

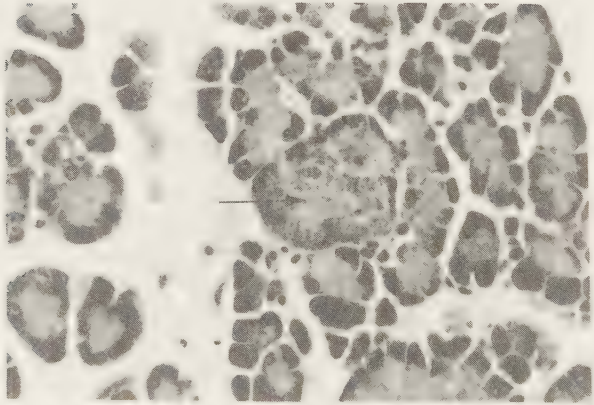


Abb. 18: Exokrines Rattenpankreas nach intraduktaler Applikation von 0,2 ml Escherichia-coli-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml. Ausschnitt aus einem weniger stark geschädigten Areal. Unterschiedlich stark ausgeprägtes Ödem. Keine zellige Infiltration. Im Zentrum (Pfeil) ein erweiterter Azinus mit partiellem Zellschwund und mit Anfüllung des Lumens durch Bakterienrasen. Überlebenszeit 10 Stunden. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 100-fach

In den Bezirken, in denen das Parenchym noch weitgehend erhalten ist (lediglich Kernpyknosen, vakuolige Degenerationen, Einzel- und Gruppenzellnekrosen), ist das gesamte Interstitium ödematös erweitert und von einem fibrinös-hämorrhagisch-leukozytären Exsudat durchsetzt, das die einzelnen Azini auseinanderdrängt.

Das Gangsystem ist erweitert und häufig hämorrhagisch durchsetzt. Die Gefäße sind alle dilatiert und enthalten teilweise massive Bakterienansammlungen. Die Kapillaren und Venolen sind mit sludges angefüllt und enthalten zum Teil periphere Fibrinthromben (Abb. 19).

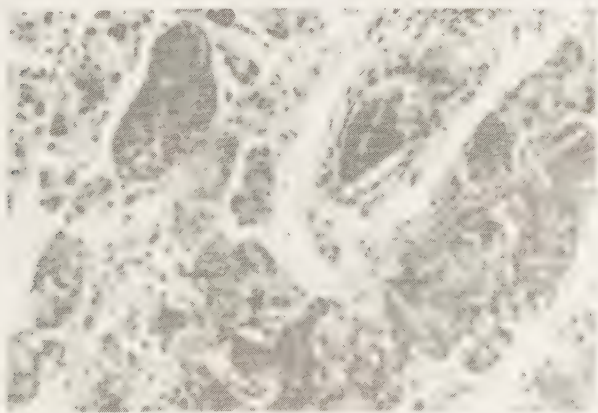


Abb. 19: Exokrines Rattenpankreas nach intraduktaler Applikation von 0,2 ml *Escherichia coli*-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml. Subtotal zerstörtes exokrines Pankreasparenchym. Zahlreiche mit Bakterien gefüllte Azini (Pfeil). Im Zentrum ein erweitertes Blutgefäß mit perivasaalem Ödem, Austritt von Entzündungszellen und Fibrinthrombus. Überlebenszeit 8 Stunden. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 200-fach

Die Bakterien bilden in den Zonen der tryptischen Nekrose einen dichten Rasen mit vielen kolonieähnlichen Formationen (Abb. 20), in den übrigen Bezirken finden sie sich massiv im Bereich des interstitiellen Exsudats (Abb. 21), dagegen nur vereinzelt intra- oder periazinär.

In diesem Stadium läßt sich auch kein Halo-Phänomen mehr ausmachen: die Inseln werden genauso wie das exokrine Parenchym in den Lyse-Prozeß einbezogen.

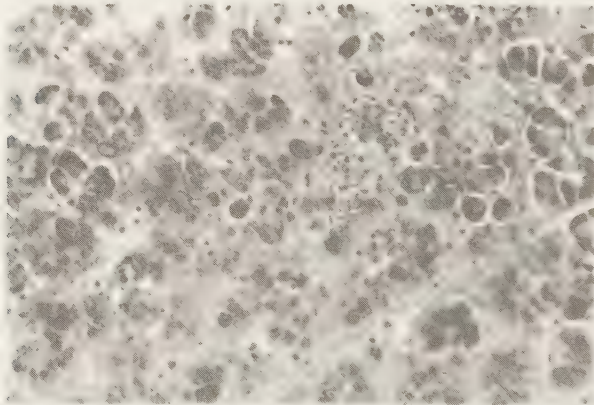


Abb. 20: Exokrines Rattenpankreas nach intraduktaler Applikation von 0,2 ml Escherichia-coli-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml. Ausgeprägte Nekrosen des exokrinen Parenchyms. Dichter Bakterienrasen zwischen den untergegangenen und teilweise erhaltenen Azini. Schütterere entzündungszellige Reaktionen. Überlebenszeit 8 Stunden. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 200-fach

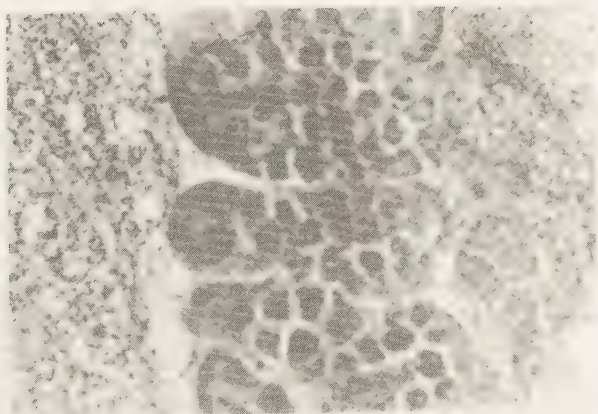


Abb. 21: Exokrines Rattenpankreas nach intraduktaler Applikation von 0,2 ml Escherichia-coli-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml. Ähnlicher Ausschnitt wie Abb. 20. Dichte Bakterienrasen stellen sich in Form eines feinfädigen Netzwerkes und in Form kleiner Stäbchen dar. Ummantelung völlig dystrophisch veränderter Azinocyten durch Bakterienkolonien. Überlebenszeit 8 Stunden. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 1000-fach (Ölimmersion)

In den übrigen Organen finden sich ein unterschiedlich stark ausgeprägtes Ödem, Schockäquivalente mit peripheren Fibrinthromben, septische Metastasen (Abb. 22), in der Lunge kleinherdige Dystelektasen (Abb. 23) und in der Niere eine Tubulonephrose (Abb. 24).

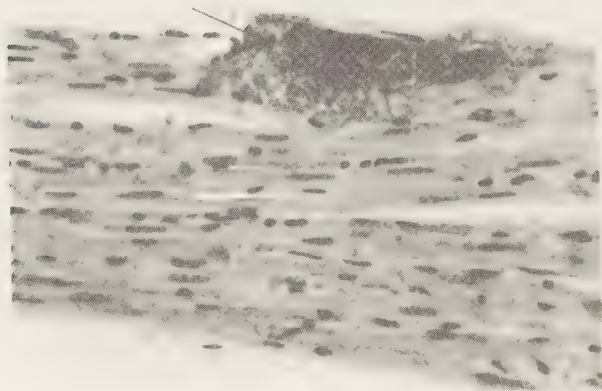


Abb. 22: Ausschnitt aus der linken Wand eines Rattenherzen nach intraduktaler Applikation von 0,2 ml *Escherichia coli*-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml. Mäßiges interstitielles Ödem. Subendokardial septische Myokardmetastase (Pfeil). Vakuolisierung und Homogenisierung mehrerer Herzmuskelzellen. Geringfügige interstitielle mesenchymale Zellaktivierung. Überlebenszeit 12 Stunden. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 200-fach

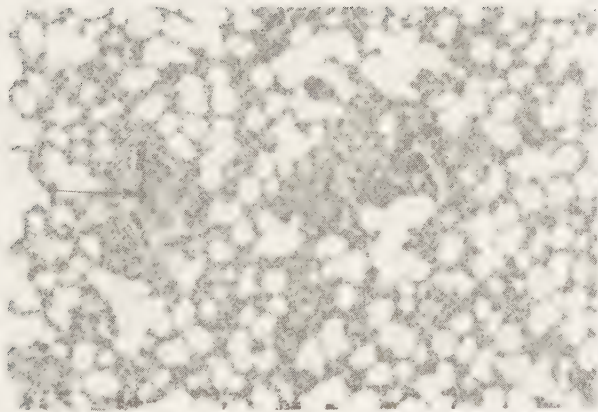


Abb. 23: Ausschnitt aus einer Rattenlunge nach intra-
duktalem Applikation von 0,2 ml Escherichia-
coli-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml.
Herdförmig Mangelbelüftung des Lungenparenchyms
durch Dystelektasen. Regelrechtes Alveolardeck-
epithel. Geringgradige Verbreiterung der Alveolar-
septen. In kleineren Blutgefäßen Fibrinthromben
(Pfeil).
Überlebenszeit 12 Stunden.
Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 80-fach

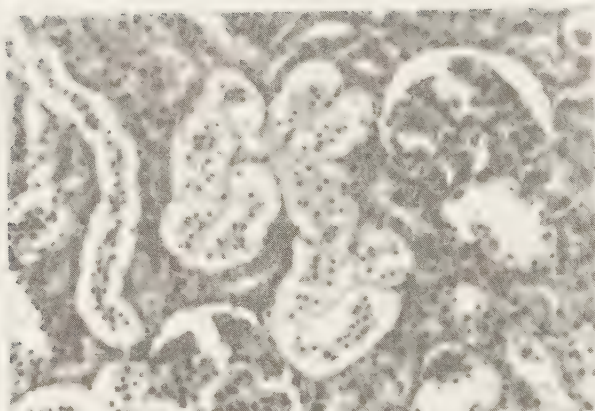


Abb. 24: Ausschnitt aus einer Rattenniere nach intraduktaler Applikation von 0,2 ml Escherichia coli-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml. Hochgradiger Zellhydrops und Abstoßung der Hauptstückepithelien. Abgehobene pyknotische Kerne, Lysis des Zytoplasma. Überlebenszeit 10 Stunden. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 200-fach

In der Milz steht eine erhebliche Verbreiterung der roten Pulpa mit Hyperämie und mäßiggradiger lymphoretikulozytärer Zellproliferation im Vordergrund. Vereinzelt auch sogenannte Knochenmarkzellen. Die Lymphfollikel sind teils stark verschmälert, teils nur geringgradig reaktiv-entzündlich verändert (Abb. 25).

Anmerkung: Bei diesen Tieren finden sich außerdem im peripankreatischen Fettgewebe konfluierende lipolytische Nekrosen.

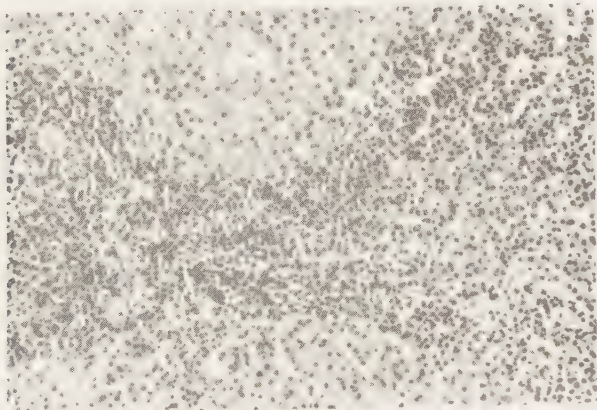


Abb. 25: Ausschnitt der Rattenmilz nach intraduktaler Applikation von 0,2 ml Escherichia-coli-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml. Erhebliche Vergrößerung der Milzfollikel und lymphoretikulozytäre Verbreiterung der roten Pulpa. Überlebenszeit 12 Stunden. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 200-fach

Kontrollgruppe mit reduzierter Keimzahl (10×10^5):

m) 15 Stunden Überlebenszeit

In nahezu allen Parenchymabschnitten findet sich ein unterschiedlich stark ausgeprägtes, vorwiegend interstitielles und nur abschnittsweise intralobuläres Ödem mit schütterten interstitiellen lymphozytären und granulocytären Zellexsudaten. Ferner geringgradige Vakuolisierung der Azinozyten und fokale irregulär verteilte areaktive und nur geringfügig neutrophile granulocyitär durchsetzte Azinusnekrosen, die zum Teil auch Bakterien enthalten. Das exokrine Parenchym um die unauffälligen Inseln ist größtenteils sehr gut erhalten. In den stärker ödematös durchtränkten Bezirken finden sich Azinus- und kleinere Gruppenzellnekrosen mit und ohne Bakterieninvasion und mit herdförmigen neutrophilen Granulozyteninfiltraten. Nur ganz vereinzelt finden sich subtotale lobuläre Nekrosen.

Die Gänge enthalten abschnittsweise reichlich Bakterien. Die Gefäße sind in nahezu allen Abschnitten deutlich erweitert und hyperämisch. Im peripankreatischen Fettgewebe einzelne Nekrosen und mehrere vergrößerte Lymphfollikel mit erhaltener Struktur und entzündlicher lymphoretikulozytärer Hyperplasie.

In der Lunge Dystelektasen, Gefäßkongestion und Dilatation sowie fokale Hämorrhagien, jedoch keine peripheren Fibrinthromben.

In der Leber eine geringfügige zentrale sinusoidale Dilatation und deutliche akute Blutstauung. Die Niere enthält einen erheblichen akuten Tubulusschaden. Dünn- und Dickdarm unauffällig.

In der Milz eine Verbreiterung der hyperämischen roten Pulpa und vorwiegend verkleinerte Lymphfollikel.

n) 23 Stunden Überlebenszeit

Im exokrinen Pankreas ein unterschiedlich stark ausgeprägtes, vorwiegend interstitielles Ödem mit fokalen Hämorrhagien, schütterten neutrophilen Granulozytenexsudaten und mit mäßiggradiger, diffus ausgeprägter, interstitieller Bakterienvermehrung. Auch hier wieder unterschiedlich ausgeprägte Einzel- und Gruppenzellnekrosen ohne Prädilektionsstellen. Um die Ausführungsgänge periduktales Ödem, schütterte Leukozytenexsudate und abschnittsweise intraduktales Bakterienansammlungen. Die Gefäße sind stark hyperämisch und dünnwandig. Sie weisen z.T. periphere Fibrinthromben auf (Abb. 26).
Im Fettgewebe grobherdige Nekrosen.

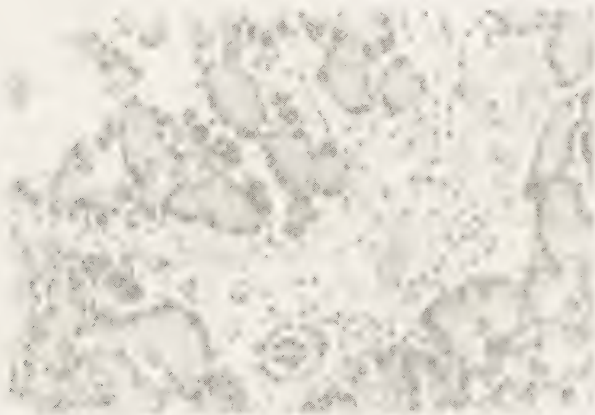


Abb. 26: Exokrines Rattenpankreas nach intraduktaler Applikation von 0,3 ml Escherichia coli-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^6 /ml. Erhebliches interstitielles hämorrhagisches Ödem. Mäßig viele interstitielle Entzündungszellen. Dystrophie zahlreicher Azinozyten. Keine wesentlichen tryptischen Nekrosen. Im Vergleich mit den Versuchstiergruppen mit einer mittleren Keimzahl von 10^{11} /ml sind bei einer Überlebenszeit von 23 Stunden hier die Veränderungen wesentlich geringer ausgeprägt.
Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 200-fach

In der Leber zentrale Gruppenzell- und Massenzellnekrosen mit Blutseen entsprechend einer sogenannten Schockleber. Kopfspeicheldrüsen ohne pathologische Veränderungen. In der Milz eine erhebliche Verbreiterung der hyperämischen roten Pulpa und nur geringgradige entzündliche Reaktion der Follikel. Lunge mit Blutgefäßkongestion und Hyperämie sowie kleinherdigen Dystelektasen und ganz vereinzelt periphere Fibrinthromben. In der Niere eine akute Tubulonephrose. Im Dünndarm Zottenspitzennekrosen. Dickdarm ohne entzündliche Infiltrate.

o) 40 Stunden Überlebenszeit

Im Pankreas dieses Versuchstieres ein ähnlicher Befund wie in dem nach 23 Stunden Überlebenszeit. Das interstitielle Ödem ist jedoch stärker ausgeprägt, ebenfalls die interstitielle leukozytäre Exsudation und die Bakterienvermehrung (Abb. 27). Gleichermäßen haben die Einzelzellnekrosen zugenommen. Einzelne Lobuli sind infolge des entzündlichen Ödems stark auseinandergedrängt. Daneben finden sich jedoch einzelne Lobuli, die weniger stark in den Entzündungsprozeß involviert sind. Ferner periphere Fettgewebsnekrosen, intraduktale Bakterienansammlungen und stark hyperämische Blutgefäße. Die Langerhans'schen Inseln sind größtenteils von dem Entzündungsprozeß ausgespart und nur in den stärker betroffenen Parenchymabschnitten von peripher her geringgradig sekundär in den Entzündungsprozeß einbezogen. Die azinär gebundenen bakterienhaltigen Nekrosen sind hier zwar ebenfalls vorhanden, jedoch nicht in diesem Maße ausgeprägt wie in den Versuchstiergruppen mit der höheren Keimzahl.

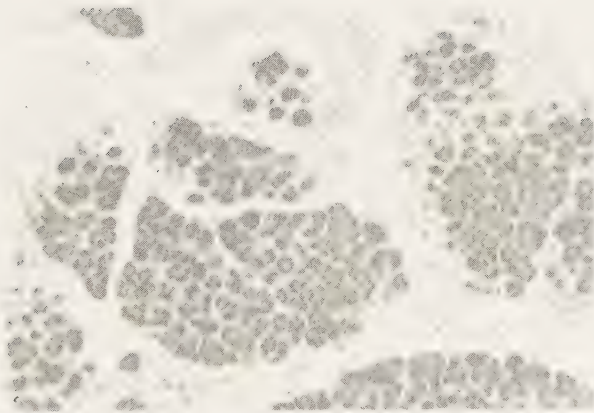


Abb. 27: Exokrines Pankreas der Ratte nach intraduktaler Applikation von 0,3 ml *Escherichia coli*-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^6 /ml. Vorwiegend perilobulär ausgeprägtes interstitielles Ödem und interstitielle leukozytäre Exsudation. Die tryptische Nekrose tritt in den Hintergrund. Lediglich Einzelzellnekrosen und geringe periphere Abschmelzungen der Azinocyten.
Überlebenszeit 40 Stunden.
Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 80-fach

In Lunge, Leber und Niere schockbedingte Veränderungen wie in dem Versuchstier mit 23 Stunden Überlebenszeit. In der Milz findet sich eine starke hyperämisch verbreiterte rote Pulpa und entweder normal große bis atrophische Follikel.

Im Herzen geringfügiges interstitielles Ödem und nur gering erweiterte Blutgefäße. Die Zottenspitzen des Dünndarms zeigen vereinzelt leukozytäre Nekrosen.

Kontrolltiergruppe: Intraduktale Instillation von
steriler Bouillon

p) 8 Stunden Überlebenszeit

Die Pankreaten dieser 3 Tiere, die 0,3 ml einer sterilen Bouillon intraduktal appliziert bekommen haben, zeigen in einem Kontrolltier lediglich ein geringfügiges interstitielles Ödem mit nur ganz vereinzelt nachweisbaren peripheren Abschnmelzungen der Azinozyten und spärliche areaktive Einzelzelluntergänge (Abb. 28).

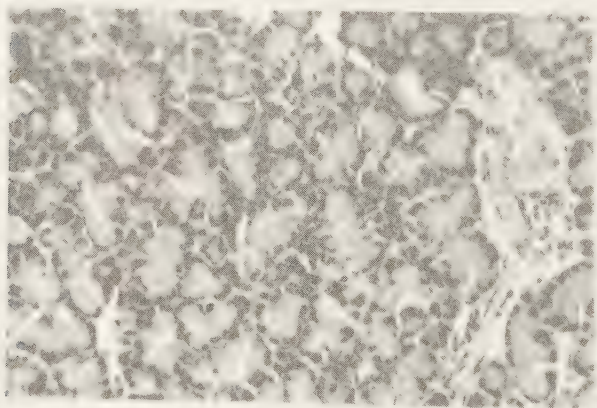


Abb. 28: Exokrines Pankreas der Ratte nach intraduktaler Applikation von 0,2 ml einer sterilen Bouillon.
Geringfügiges interstitielles Ödem. Keine entzündungszellige Infiltration. Keine Trypsis.
Überlebenszeit 8 Stunden.
Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 200-fach

Das Pankreas von 2 Kontrolltieren zeigt demgegenüber ein geringgradig stärkeres interstitielles Ödem, das auch zusätzlich einzelne neutrophile Granulozyteninfiltrate enthält. Der Sekretgranulagehalt ist in allen Abschnitten aller Pankreaten gleichmäßig ausgeprägt. Entparenchymisierungen, Gefäßkongestion, Bakterieninfiltrate oder leukozytäre Nekrosen finden sich in keinem der Kontrolltiere. Die Langerhans'schen Inseln sind von regelrechter Struktur, das um die Inseln gelegene exokrine Parenchym unterscheidet sich nicht von dem der anderen erhaltenen Lobuli.

Anmerkung: In einem Kontrolltier findet sich eine fokale feinvakuoläre Veränderung des Azinozytenzytoplasma.

Die übrigen untersuchten Organe wie Herz, Leber, Lunge, Niere, Dünn- und Dickdarm sowie Kopfspeicheldrüse zeigen keine pathologischen Veränderungen.

g) 5 Tage Überlebenszeit

Bei den Pankreaten dieser Tiere findet sich ein geringgradig ausgeprägtes interstitielles Ödem, wobei sich an der Peripherie dieser Lobuli auch verschiedentlich basale Abschmelzungen bzw. dystrophische Veränderungen und ganz vereinzelt auch nekrobiotische Azinozyten finden. Dieses sind jedoch Einzelzellveränderungen. Im übrigen ist das Drüsenparenchym in allen Abschnitten regelrecht strukturiert und besitzt einen nahezu homogenen Granulagehalt. Blutgefäße und Ausführungsgänge sind normal weit und ohne pathologische Veränderungen. Peripankreatisch im Fettgewebe eines Versuchstieres findet sich eine umschriebene granulomatöse Entzündung

aus frischem Narben- und Granulationsgewebe mit unterschiedlichem Reichtum an neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten, Histiozyten und Fibrozyten sowie mit darin gelegenen nekrotischen quergestreiften Muskelfasern. Dabei handelt es sich um eine operativ bedingte Läsion, die am Rande des Pankreas gelegen ist und umschrieben auf das exokrine Pankreasgewebe übergreift. Das übrige Pankreasgewebe ist von regelrechter Struktur. An den übrigen untersuchten Organen finden sich keine pathologischen Veränderungen.

4. Elektronenmikroskopische Befunde

a) Überlebenszeit bis 1 h nach Injektion der Escherichia-coli-Suspension

In der Frühphase nach der Injektion der bakterienhaltigen Bouillon wird das Bild im wesentlichen geprägt von regelrecht strukturierten Azini mit normal konfigurierten Azinozyten. Diese weisen in der Regel ein dicht gepacktes endoplasmatisches Retikulum an der basalen Seite sowie einen starken Sekretgranulagehalt an der apikalen Seite auf. Die zahlreichen Mitochondrien sind im gesamten Zytoplasma verstreut. Diese Strukturen sind auch an den Stellen, an denen das Ödem die Azini auseinanderdrängt bzw. sich in die Interzellularspalten schiebt, gut erhalten (Abb. 29).

Unregelmäßig verstreut im Parenchym finden sich einzelne Azinozyten bzw. ganze Azini, die unspezifische degenerative Veränderungen unterschiedlichen Ausmaßes aufweisen. Diese sind scharf vom intakten Parenchym abgegrenzt.

Häufig findet sich in diesen Zellen eine Vesikulierung des endoplasmatischen Retikulum, die initial nur geringgradig ausgeprägt sein kann und oft mit diffusen Ablagerungen von osmiophiler Substanz zwischen den Membranen verbunden ist. Im fortgeschrittenen Stadium der Zelldegeneration sind die Membranen des endoplasmatischen Retikulum rarefiziert, ihre Konturen unscharf und verwaschen, die Räume zwischen den Membranen zisternenartig erweitert und teilweise mit unstrukturierten Schollen gefüllt (Abb. 30).

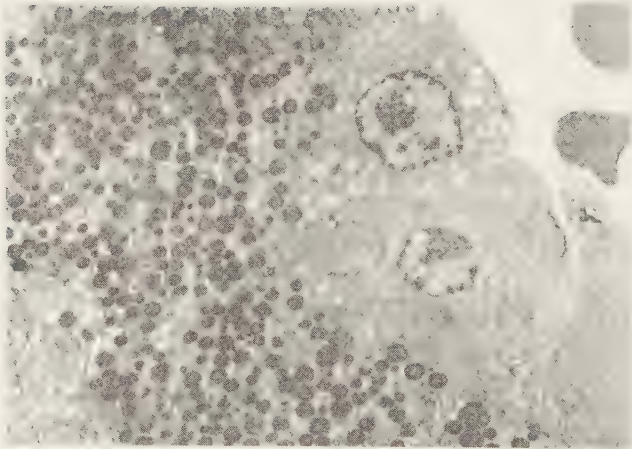


Abb. 29: Ausschnitt aus einem Azinus des exokrinen Rattenpankreas nach intraduktaler Applikation von 0,2 ml einer *Escherichia coli*-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml. Weitgehend intakte Azinozyten in der Stapelphase der regelrecht strukturierten Sekretgranula. Mäßige Mitochondrienschwellung und geringgradige fokale Vakuolisierung des überwiegend in seiner Rauform vorliegenden endoplasmatischen Retikulum. Überlebenszeit 10 Minuten. Elektronenmikroskopische Aufnahme. Vergr. 2400-fach

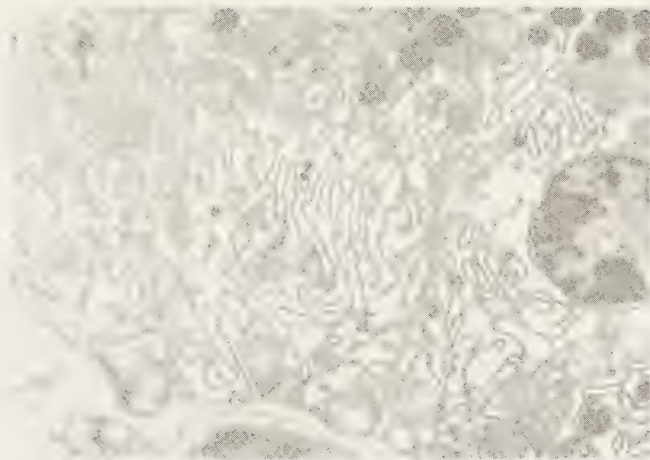


Abb. 30: Ausschnitt aus einem Azinusepithel des exokrinen Rattenpankreas nach intraduktaler Applikation von 0,2 ml einer Escherichia-coli-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml. Erhebliche tubuläre Erweiterung des Kanalsystems des endoplasmatischen Retikulum. Neben regelrecht strukturierten Sekretgranula einzelne Sekretgranula ohne membranöse Begrenzung. Fokale Lysis der Cristae mitochondriales. Intakter Zellkern. Überlebenszeit 1 Stunde. Elektronenmikroskopische Aufnahme. Vergr. 4000-fach

Die Mitochondrien zeigen eine Auflösung bzw. einen Verlust der Cristae; bisweilen findet man in ihnen scholliges, stark osmiophiles Material in zwiebelschalenförmiger Anordnung ("lamellar bodies"). Bei beginnender Zell-Lysis sieht man schließlich nur noch Fragmente der Membransysteme des endoplasmatischen Retikulum und des Golgi-Apparates, teils verdichtet, teils unscharf konturiert. Die Mitochondrien sind nur

noch schattenhaft erkennbar, die Sekretgranula sind nicht mehr von einer Membran umgeben und liegen frei im Zytoplasma (Abb. 31).

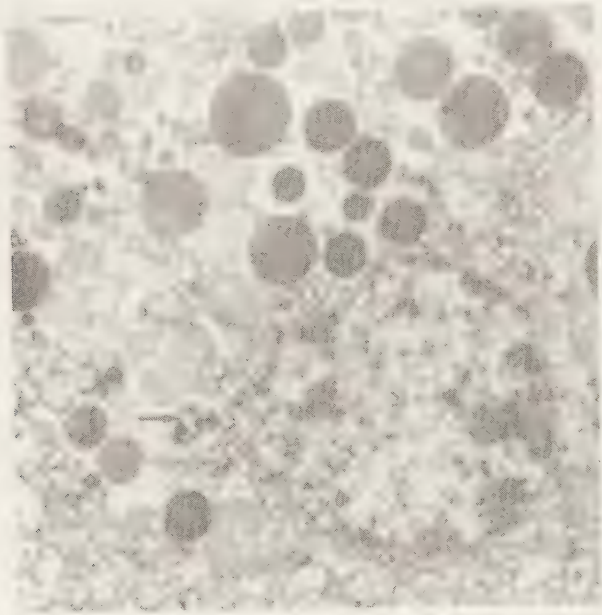


Abb. 31: Ausschnitt aus einem Azinusepithel des exokrinen Rattenpankreas nach intraduktaler Applikation von 0,2 ml einer Escherichia-coli-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml. Fokale Lysis des Zytoplasmas. Unterschiedlich große Sekretgranula mit und ohne Membran. Mitochondrienschwellung. Fokale Degradationskörper (Pfeil). Feinvesikuläre Transformation des endoplasmatischen Retikulum. Überlebenszeit 1 Stunde. Elektronenmikroskopische Aufnahme. Vergr. 10.000-fach

Auch im Gangepithel sieht man in der Frühphase nach der Injektion hauptsächlich normal strukturierte Gangepithelzellen, deren zahlreiche Fortsätze fingerförmig ineinandergreifen und die ein regelmäßiges, mehrreihiges Zylinderepithel aufbauen (Abb. 32). Die Basalmembran, die das Epithel von der Lamina propria trennt, ist meist gut als homogener, osmiophiler Saum zu sehen.



Abb. 32: Ausschnitt aus einem Ausführungsgang des exokrinen Rattenpankreas nach intraduktaler Applikation von 0,2 ml einer *Escherichia coli*-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml. Regelrechte Struktur der Gangepithelien mit erhaltenen Villi und mit fingerförmigem Ineinandergreifen der seitlichen nicht erweiterten Zellgrenzen. Überlebenszeit 20 Minuten. Elektronenmikroskopische Aufnahme. Vergr. 1.000-fach

Auch im Gangepithel finden sich unspezifische degenerative Veränderungen, die insgesamt sehr diskret sind: die Zellfortsätze sind an manchen Stellen rarefiziert; dies ist meistens mit einer geringgradigen Dehiszenz der Epithelzellen verbunden.

Vereinzelt liegen zwischen den Gangepithelzellen sogenannte Restkörper, d.h. Zellfragmente mit endoplasmatischen Retikulum-Bestandteilen, degenerativ veränderten Mitochondrien, Vakuolen und amorphen Schollen. Diese befinden sich vorwiegend im basalen Interstitium, doch ist auch hier die Basalmembran durchgehend intakt. Die Lamina propria ist an diesen Stellen ödematös verquollen; die Kollagenfasern liegen weniger dicht gepackt.

b) Überlebenszeit 2h bis 7h nach Instillation der Escherichia-coli-Suspension

Elektronenmikroskopisch stellt sich das interstitielle Ödem bzw. Exsudat als feinfädiges, homogen verteiltes, unscharf gezeichnetes Netzwerk dar, das bis an die Glykokalix der Zellen heranreicht. Die erhaltene Glykokalix erscheint dabei als helle Randzone um die Zellfortsätze herum (Abb. 33).

In diesem Ödem bzw. Exsudat liegt nun eine Reihe von Strukturen: man erkennt größere Zellfragmente mit dichtem endoplasmatischem Retikulum, einzelne oder gruppierte Membranvesikel, freie Sekretgranula und feingranulierte amorphe Schollen (Abb. 34).



Abb. 33: Abbildung aus dem apikalen Zellpol mit erhaltenen Villi und heller Randzone (Glykokalix) um die Villi. Im Lumen (L) feingranulärer und fädiger Inhalt.
Überlebenszeit 30 Minuten.
Elektronenmikroskopische Aufnahme.
Vergr. 70.000-fach

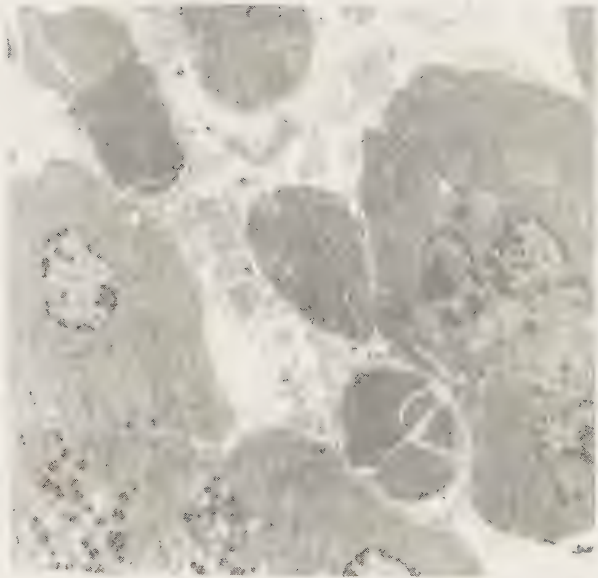


Abb. 34: Ausschnitt aus dem exokrinen Rattenpankreas nach intraduktaler Applikation von 0,5 ml einer *Escherichia coli*-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml. Unterschiedlich stark ausgeprägter Parenchymschaden mit Bildungsstörung der Sekretgranula, interstitiellem Ödem, interstitiellem Zellschutt und mit erheblicher Gefäßdilatation und Stase. Überlebenszeit 2 Stunden. Elektronenmikroskopische Aufnahme. Vergr. 3.000-fach

Die Azinozyten in diesem Bereich fallen neben den oben beschriebenen unspezifischen degenerativen Veränderungen vor allem durch einen stark reduzierten Gehalt an Sekretgranula auf; der apikale Zellpol enthält häufig viele leere Sekretvakuolen.

Die Kapillaren und postkapillären Venolen sind stark dilatiert, die Endothelzellen ragen kissenförmig in das Lumen. Vielfach besteht eine Stase mit starker Verformung der Erythrozyten sowie mit Margination der Leukozyten.

Im Lumen der Lymphgefäße findet man eine feinretikuläre Zeichnung, die dasselbe Bild bietet wie das interstitielle Ödem. Dazwischen liegen bisweilen größere, knäuelartige Gebilde (Fettpartikel), oder dichtere Schollen.

Das Vollbild eines hämorrhagischen Exsudats mit Zellyse zeigt Abb. 35: die retikuläre Grundstruktur ist dichter, um einen deformierten Erythrozyten herum liegen zerstörte Mitochondrien, Sekretgranula, endoplasmatische Retikulum-Fragmente, Vakuolen und dichte Klumpen von Kernsubstanz wahllos durcheinander.

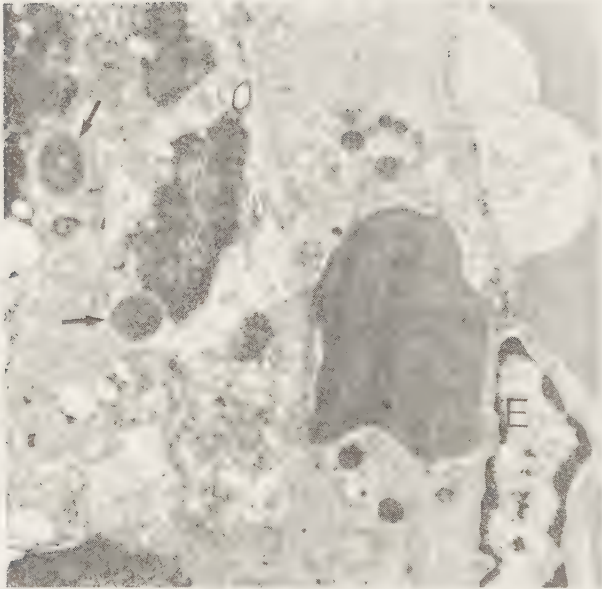


Abb. 35: Ausschnitt aus dem exokrinen Rattenpankreas nach intraduktaler Applikation von 0,2 ml einer *Escherichia coli*-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml. Hochgradiger Parenchymschaden mit völliger Destruktion der Azinozyten, interstitiellem Ödem, freien interstitiellen Sekretgranula und mit zwei *Escherichia coli* (Pfeil). Anschnitt einer Endothelzelle (E). Überlebenszeit 7 Stunden. Elektronenmikroskopische Aufnahme. Vergr. 10.000-fach

c) Ultrastrukturelle Befunde der bakteriellen Besiedlung des Pankreas

c1) Eindringen der Bakterien

Vereinzelte findet man Escherichia-coli-Ansammlungen in kleinen Ausführungsgängen. Die Epithelien dieser Gänge erscheinen dabei weitgehend intakt, ebenso die Basalmembran. Auffällig ist lediglich der nahezu vollständige Verlust der Zellfortsätze der Gangepithelien, eine geringgradige Dehiszenz der Epithelien, sowie degenerative Veränderungen an den Mitochondrien. Das Ganglumen ist erweitert, wohl mitbedingt durch den "Kahlschlag" der Mikrovilli. Die Bakterien liegen nicht direkt dem Gangepithel an, sondern sind von diesem durch einen hellen, strukturlosen Saum getrennt (Abb. 36).

Auch in den Interzellularspalten der Azini lassen sich Bakterien beobachten (Abb. 37). An diesen Azini fällt ebenfalls eine Reduktion der Mikrovilli im Azinolumen auf, ansonsten erscheinen sie regelrecht strukturiert, ohne auffällige Veränderungen an den Organellen. Die Interzellularspalten sind am Ort der Bakterien stark erweitert, ansonsten unauffällig. Wieder ergibt sich der Eindruck eines hellen "Hofes" um die Bakterien herum, der nicht durch Dehiszenz der Azinozyten, sondern durch Lyse entstanden ist.

An Azinozyten mit massiven degenerativen Veränderungen läßt sich auch bei fehlender Basalmembran eine Bakterieninvasion via basales Interstitium beobachten (Abb. 38). Die Zellen weisen eine hochgradige Vesikulierung des endoplasmatischen Retikulum auf, man findet eine starke intrazisternale Eiweißablagerung, eine diffuse

Verquellung der Mitochondrien mit Verlust der Cristae und teilweise aufgelöste Membranfragmente.

Die Basalmembran ist nicht mehr nachweisbar, die Zytoplasmamembran erscheint inhomogen.

Die eindringenden Bakterien sind nicht von einem hellen Lyse-Hof umgeben, sondern von einer inhomogenen, fein granulierten, mäßig osmiophilen Substanz.



Abb. 36: Ausschnitt aus einem kleinen Ausführungsgang des exokrinen Rattenpankreas nach intraduktaler Applikation von 0,5 ml einer Escherichia-coli-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml. Regelrechte Gangepithelien mit erhaltener Basalmembran, rarefizierten Villi und mit mehreren Escherichia-coli im Lumen. Überlebenszeit 2 Stunden. Elektronenmikroskopische Aufnahme. Vergr. 15.000-fach

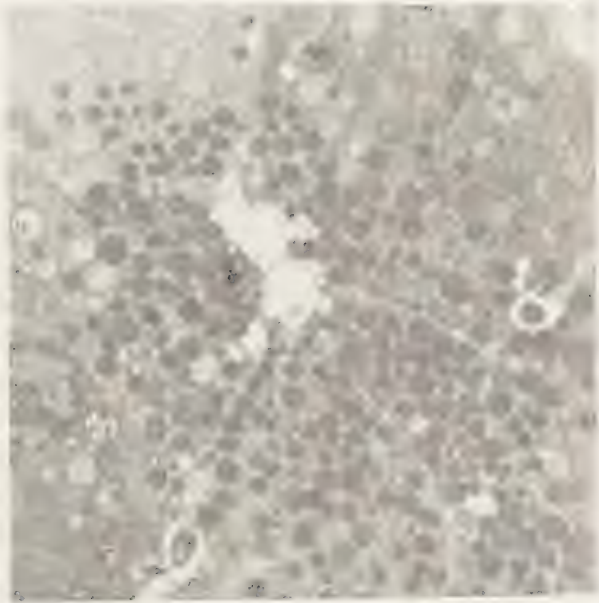


Abb. 37: Ausschnitte aus den zentralen Anteilen eines Azinus des exokrinen Rattenpankreas nach intraduktaler Applikation von 0,2 ml einer Escherichia coli-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml. Erhaltene Architektur des Azinus. In einzelnen Interzellularspalten einzelne Escherichia coli (Pfeil) mit hellen peribakteriellen Höfen. Azinozyten weitgehend intakt. Überlebenszeit 1 Stunde. Elektronenmikroskopische Aufnahme. Vergr. 4.500-fach

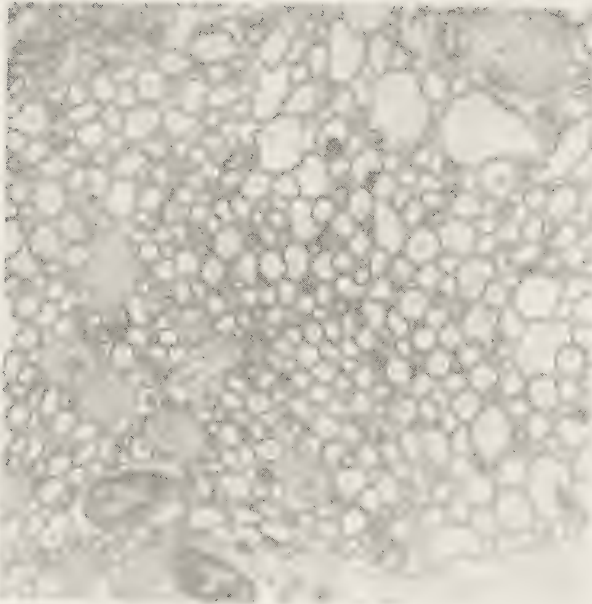


Abb. 38: Ausschnitt aus Azinusepithel des exokrinen Rattenpankreas nach intraduktaler Applikation von 0,2 ml einer *Escherichia coli*-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml. Erhebliche vesikuläre Transformation des endoplasmatischen Retikulum. Mitochondrienschwellung. Partielle Destruktion der Basalmembran und periazinäres Ödem mit schwach osmiophilen Präzipitaten. An destrukturierter Azinusbasis zwei *Escherichia coli*. Überlebenszeit 7 Stunden. Elektronenmikroskopische Aufnahme. Vergr. 10.000-fach

c2) Die Spätphase der bakteriellen Besiedlung
(ca. 7 Stunden post injectionem)

Neben einem ausgeprägten hämorrhagischen Exsudat und ausgeprägter Zell-Lyse findet man in dieser Phase allenthalben massive Bakterienansammlungen. Das Exsudat enthält als Bestandteile eine feinfädige, retikuläre Matrix aus Eiweißkörpern, Zellfragmenten unterschiedlicher Größe, die im wesentlichen aus vesikulär umgestalteten Membrankonglomeraten bestehen, des weiteren freie Sekretgranula, unterschiedlich dichte membranlose Schollen, Eiweißpräzipitate, Erythrozyten, Mitochondrienfragmente und andere Formen von Zelldetritus (Abb. 39).

Die Bakterienansammlungen liegen vorwiegend intrazellulär. Praktisch alle Zellorganellen werden befallen und fallen der Zerstörung anheim. Prädilationsstellen innerhalb des Zytoplasma sind nicht auszumachen. Die Bakterien liegen nicht diffus verstreut im Zytoplasma, sondern bilden jeweils eine Art von "Mikrokolonie", d.h. sie liegen in Haufen beieinander, wobei in einem solchen Haufen der Raum zwischen den einzelnen Bakterien nur aus strukturlosen, mäßig osmophilen Präzipitaten besteht. Nur ganz vereinzelt kann man in dieser amorphen Masse zwischen den einzelnen Bakterien die Struktur von aufgelösten Zellorganellen (endoplasmatisches Retikulum, Mitochondrien) erkennen. Auffällig ist wiederum der nahezu konstant vorhandene peribakterielle helle Hof, der die einzelnen Escherichia coli-Keime von diesen strukturlosen Präzipitaten trennt. Im allgemeinen wirken diese "Mikrokolonien" wie eine Art Bakterienfront, die sich intrazellulär voranschiebt, und zwar ungeachtet der einzelnen intrazytoplasmatischen Membranstrukturen.

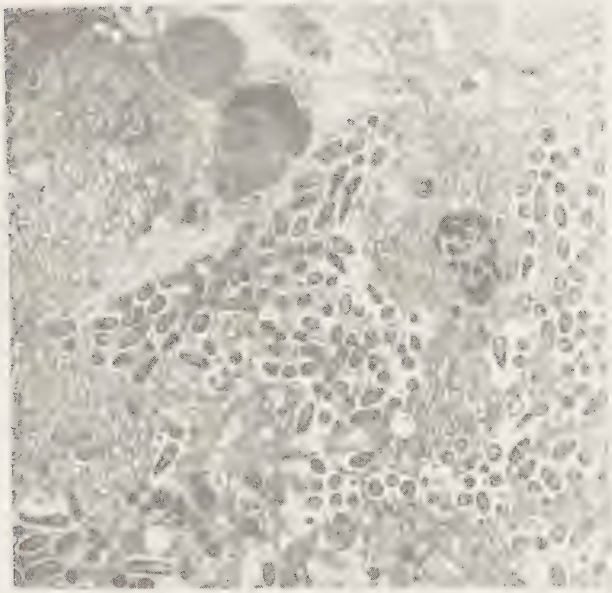


Abb. 39: Ausschnitt von drei benachbarten Azini des exokrinen Rattenpankreas nach intraduktaler Applikation von 0,2 ml einer *Escherichia coli*-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml. Weitgehend erhaltene Basalmembran, die einen bakteriengefüllten Azinus umschließt. Subtotale Zell-Lysis. Großenteils helle Höfe um die einzelnen Bakterien. Im Interstitium Erythrozyten, Ödem und Zellfragmente. Überlebenszeit 7 Stunden. Elektronenmikroskopische Aufnahme. Vergr. 3.000-fach

Häufig liegen die Keime in den erweiterten Zisternen des endoplasmatischen Retikulum bzw. des Golgi-Apparates. Die Membranbegrenzung dieser Zisternen ist jedoch häufig aufgelöst oder zeigt unscharfe Konturen. Die Unterscheidung zwischen einer hochgradig dilatierten Zisterne des endoplasmatischen Retikulum und einem großen peribakteriellen Lyse-Hof ist zuweilen recht schwierig.

Die Mitochondrienmembranen stellen für die *Escherichia coli*-Keime keine Barriere dar: Abb. 40 zeigt ein in Teilung begriffenes Bakterium, das von drei stark geschädigten Mitochondrien umgeben ist; der jeweilige Rand der Mitochondrien, der mit dem hellen Hof des Bakteriums in Berührung kommt, schmilzt einfach weg. Im Inneren der Mitochondrien sieht man anstelle der Cristae nur verwaschene Fragmente von Membranen. Das umgebende endoplasmatische Retikulum ist vesikulär umgewandelt; im Zytoplasma liegen viele freie Ribosomen und Polysomen.

Auch an den apikalen Zellpolen bewirken die Bakterien eine totale Zerstörung der intrazytoplasmatischen Strukturen. Die Anzahl der Sekretgranula ist verringert, die einzelnen Granula weisen eine unterschiedlich starke Anfärbbarkeit auf. Ein Teil der Granula sieht aus wie kreisrunde Partikel aus grobmaschigen Eiweißschollen; der überwiegende Teil ist jedoch gleichmäßig angefärbt. Zwischen den Sekretgranula beobachtet man leere Sekretvakuolen, "myelin-like-figures", freie Ribosomen und Polysomen, eine hochgradige Membrandegradation und unterschiedlich dichte, schollige zytoplasmatische Grundsubstanz. Die Mikrovilli, die in das Azinusbinnenlumen hineinragen, sind quantitativ stark vermindert und auch qualitativ verändert: sie erscheinen verkürzt und verplumpt.

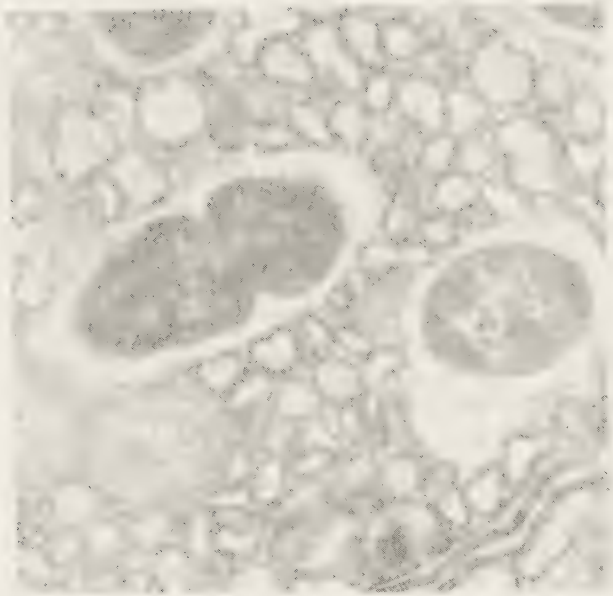


Abb. 40: Ausschnitt aus einem Azinozyt des exokrinen Rattenpankreas nach intraduktaler Applikation von 0,2 ml einer *Escherichia coli*-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml. In Teilung begriffenes Colibakterium mit Lyse-Hof. Peribakterielle Strukturen schmelzen unter Strukturverlust ab. Überlebenszeit 7 Stunden. Elektronenmikroskopische Aufnahme. Vergr. 30.000-fach

Die membranlosen, osmiophilen scholligen Ablagerungen im Zytoplasma sind mitunter nur schwer von querschnittenen Bakterien zu unterscheiden. Der peribakterielle Hof besitzt nicht immer die gleiche Ausdehnung, bisweilen ist er nur auf der einen Seite des Bakteriums ausgebildet. Sind die Bakterien längs geschnitten, so weisen sie regelmäßig unterschiedlich scharfe Begrenzungen des Zytoplasmas auf: in der Mitte des Zell-Leibs, wo sich im Zytoplasma unregelmäßige Aufhellungszonen finden, ist das Zytoplasma scharf gegen den peribakteriellen Hof abgesetzt; die Membran ist als dichtere Kontur zu erkennen. Hingegen finden sich an den Polen der Bakterienzelle unscharfe Konturen gegenüber dem peribakteriellen Hof. In unterschiedlichem Ausmaß lassen sich auf der Zellmembran der Bakterien feine, fädige Fortsätze erkennen.

Im fortgeschrittenen Stadium der Bakterieninvasion fallen auch die Kernmembran und die Kernsubstanz der Lyse anheim. Das Kernchromatin erscheint dabei als stark verdichtete strukturlose Masse, die teilweise noch von Membranfragmenten umgeben ist. Durch die einzelnen Lyse-Höfe der Keime erhält die noch erhaltene, aber degenerativ veränderte Kernsubstanz eine polyzyklische Begrenzung.

Die Zerstörung der intrazellulären Strukturen erfolgt in der unmittelbaren Umgebung der Bakterien. Die Zellbestandteile um die "Mikrokolonie" herum sind häufig nur geringfügig degenerativ verändert, z.B. in Form einer leichten Vesikulierung des endoplasmatischen Retikulum (Abb. 41). Ebenso findet man aber auch stärker ausgeprägte unspezifische Veränderungen in der Umgebung der Bakterienansammlung, z.B. eine großblasige



Abb. 41: Azinozytenausschnitte des exokrinen Rattenpankreas nach intraduktaler Applikation von 0,2 ml einer *Escherichia coli*-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml. Größtenteils erhaltene Azinusstrukturen und Zellaußengrenzen sowie Basalmembranen. Intrazellulär sog. bakterielle Mikrokolonie mit peribakteriellen Abschmelzungen der umgebenden Zellkompartimente. Überlebenszeit 7 Stunden. Elektronenmikroskopische Aufnahme. Vergr. 4.500-fach

Vesikulierung und Zisternenbildung des endoplasmatischen Retikulum, wohingegen die Strukturen der direkt an die "Mikrokolonie" angrenzenden, jedoch durch eine Basalmembran abgegrenzten Azinozyten davon nicht betroffen sind.

Die Basalmembran bleibt auch bei starkem Befall der Azinozyten intakt und erweist sich als eine starke Barriere für die Bakterienausbreitung.

Obwohl bereits erhebliche Anteile des Azinus der Lysis anheimgefallen sind, wird die Azinusgrenze von den Bakterien nicht überschritten; im angrenzenden Interstitium finden sich lediglich ein hämorrhagisches Exsudat, jedoch keine Bakterien.

Diejenigen Azinozyten, die einem zerstörten Azinozyten benachbart sind und zum gleichen Azinus gehören, weisen oft erhebliche Alterationen des Zytoplasmas auf (Vesikulierung des endoplasmatischen Retikulum, Vakuolenbildung, Mitochondrienschäden etc.); die Bakterien greifen auf sie über. Demgegenüber sind die Zellen benachbarter Azini, sofern sie nicht selbst von Bakterien befallen sind, kaum verändert. Total zerstörte Azinozyten und kaum veränderte Zellen finden sich dicht nebeneinander, oft nur durch die Basalmembran des Azinus oder ein zartes Bindegewebsseptum voneinander getrennt (Abb. 42).

Das Phänomen, daß die Bakterie in den Azinozyten zwar die intrazellulären Membranstrukturen alterieren bzw. auflösen, die (intakte) Basalmembran aber als Barriere respektieren, findet sich allenthalben. In den Bezirken, in denen das interstitielle Exsudat die einzelnen Azini bzw. Azinozyten auseinanderdrängt, läßt sich auch eine Zerstörung der Azinozyten von der basalen Seite aus beobachten, d.h. von der Seite der Basalmembran aus.

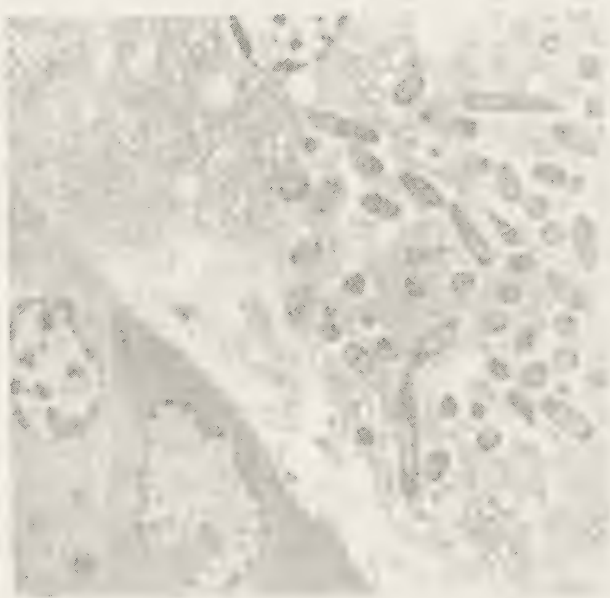


Abb. 42: Ausschnitte benachbarter Azinusepithelien des exokrinen Rattenpankreas nach intraduktaler Applikation von 0,2 ml einer *Escherichia coli*-Suspension mit mittlerer Keimzahl von 10^{11} /ml. Ein mit *Escherichia coli* infizierter Azinozyt mit totaler Lysis und destruierten Basalmembran. Übergreifen von *Escherichia coli* auf einen benachbarten erheblich vesikulierten Azinozyten. Übrige Azinusepithelien werden von einer schützenden Basalmembran umgeben und zeigen regelrechte Struktur. Überlebenszeit 7 Stunden. Elektronenmikroskopische Aufnahme. Vergr. 4.500-fach

Häufig sieht man Venolen mit Stase der Erythrozyten, umgeben von einem eiweißreichen Exsudat mit Zelldetritus. Bei den angrenzenden Azinozyten ist die Basalmembran teilweise zerstört, die basalen Zellstrukturen sind erheblich degenerativ verändert, die Grenze zwischen Zelle und Interstitium ist an bestimmten Abschnitten unscharf. (Vgl. das Phänomen der "basalen Abschmelzung" bei den histologischen Befunden).

Betrachtet man die apikalen, lumennahen Abschnitte der bakterienbefallenen Azini, so findet man massenhaft Bakterien inmitten von Sekretgranula, Eiweißschollen, Membranfragmenten, Resten von Kernsubstanz und sonstigen Zelltrümmern. Die Zytoplasmamembran stellt für die Keime keine Barriere dar; durch die massive Zell-Lysis lassen sich die Überreste der einzelnen Azinozyten praktisch nicht mehr voneinander abgrenzen. Ebenso wenig kann man daher von den einzelnen Bakterien feststellen, ob sie nun intrazellulär, interstitiell oder intraluminal gelegen sind, da die Membranen, die diese Räume voneinander trennen, zerstört sind.

Ein ähnliches Bild ergibt die elektronenoptische Darstellung der fortgeschrittenen tryptischen Nekrose: man findet massenhaft Bakterien, die mehr oder weniger diffus verstreut zwischen verschiedenen Zellfragmenten bzw. Nekrosemassen liegen. Im Stadium der tryptischen Nekrose lassen sich keine Schranken für die Bakterienausbreitung mehr nachweisen, weder in Form von Basalmembranen, noch in Form von Bindegewebssepten.

Die Veränderungen im Bereich der tryptischen Nekrose entsprechen weitestgehend den im vorigen Abschnitt beschriebenen: das endoplasmatische Retikulum ist vakuolig degeneriert oder diffus aufgelöst, Mitochondrien

sind nur noch in geringer Zahl als homogene "Schatten" nachweisbar, bisweilen finden sich noch pyknotische Kernreste, der Hauptanteil der Zellüberreste besteht in osmiophilen, fädig strukturierten, unscharf begrenzten grobscholligen Massen, die z.T. von helleren, weniger dichten Zonen unterbrochen werden.

d) Ultrastrukturelle Befunde bei den Kontrolltieren

In der Regel fand sich bei diesen Tieren auch elektronenmikroskopisch ein Normalbefund: regelrecht konfigurierte Azinozyten mit dichtem endoplasmatischem Retikulum an der Zellbasis, dichtgepackten Sekretgranula am apikalen Pol, zahlreichen Mitochondrien mit normalen Cristae und vielen Ribosomen am endoplasmatischen Retikulum und im Zytoplasma.

Doch lassen sich sowohl bei den Kontrolltieren, die nach 8 Stunden getötet wurden, als auch bei denen, die nach 5 Tagen getötet wurden, in einigen Abschnitten des Parenchyms degenerative Veränderungen beobachten. Diese Veränderungen bieten bei der ersten Gruppe (Überlebenszeit 8 Stunden) elektronenmikroskopisch ein anderes Bild als bei der zweiten Gruppe (Überlebenszeit 5 Tage).

Die degenerativ veränderten Azinozyten der ersten Gruppe fallen in erster Linie durch die Vakuolen im Zytoplasma auf, die teilweise mit Vesikeln des endoplasmatischen Retikulum verschmelzen. Des weiteren durch einige Phagosomen mit dichtem Rand und hellem Zentrum sowie einem auffälligen Mangel an Mitochondrien. Die Zellmembran und die Kernmembran erscheint

unauffällig (Abb. 43). An den Gangepithelzellen sieht man mitunter eine Rarefizierung der Mikrovilli sowie kappenförmige, pilzartige Ausstülpungen am apikalen Pol (Abb. 44).

In der zweiten Gruppe der Kontrolltiere weisen z.T. stärkere Schädigungen auf: das Zytoplasma erscheint von zahlreichen Vakuolen "durchlöchert", die ihrerseits von zarten, unterschiedlich dichten Membranen in verschiedenartige Kompartimente unterteilt werden; die zytoplasmatische Matrix ist verdichtet, das endoplasmatische Retikulum vesikulär verändert und die Mitochondrien rarefiziert. Im Detail erscheinen die unterteilten Vakuolen wie extrem große Zisternen des endoplasmatischen Retikulum, die von Membranbruchstücken durchzogen werden. Durch diese Fragmente werden z.T. Eiweißpräzipitate sequestriert. Die noch erhaltenen Membranen des endoplasmatischen Retikulum lassen sich nicht immer gegen das sehr elektronendichte Zytoplasma abgrenzen. Dieses weist eine körnige Struktur auf und enthält u.a. grobfleckige, verwachsene Schollen.

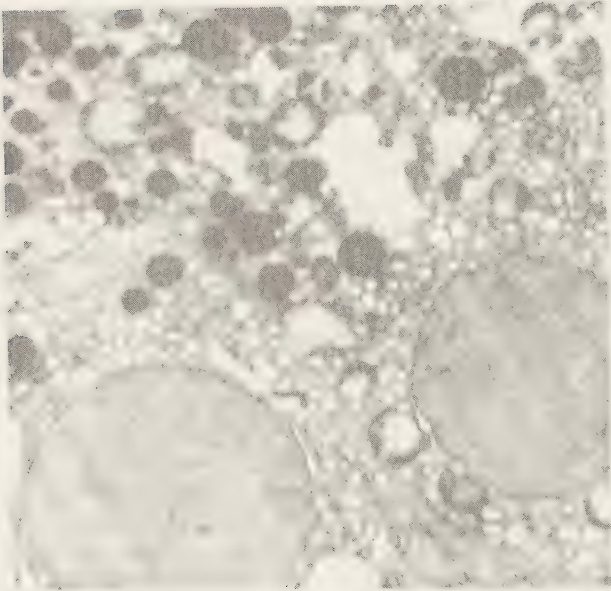


Abb. 43: Ausschnitte von zwei Azinozyten des exokrinen Rattenpankreas nach intraduktaler Applikation von 0,2 ml einer sterilen Bouillon. Unspezifischer Zellschaden mit Vesikulierung des endoplasmatischen Retikulum und Cristaeabbruch sowie Schwellung mehrerer Mitochondrien. Überlebenszeit 8 Stunden. Elektronenmikroskopische Aufnahme. Vergr. 7.000-fach

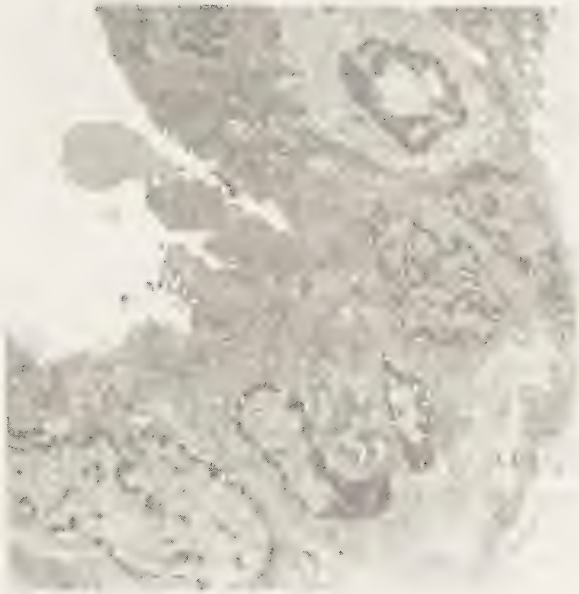


Abb. 44: Gangausschnitt mit exokrinen Rattenpankreas nach intraduktaler Applikation von 0,2 ml steriler Bouillon.

Regelrechte Struktur der Gangepithelien, erhaltene Villi. Am apikalen Zellpol eines Gangepithels eine pilzförmige Ausstülpung. Keine erweiterten Interzellularräume, erhaltene Basalmembran. Kein periduktales interstitielles Ödem.

Überlebenszeit 8 Stunden.

Elektronenmikroskopische Aufnahme.

Vergr. 4.500-fach

D. DISKUSSION

1. Grundzüge der Morphologie und Physiologie von Escherichia coli

Escherichia coli ist ein gram-negatives, fakultativ anaerobes, nicht-sporenbildendes Stäbchen aus der Gruppe der Enterobakterien.

a) Morphologie

Escherichia coli ist ein kurzes Stäbchen, das die Fähigkeit hat, Ketten zu bilden. Unter ungünstigen Kulturbedingungen kann es lange, filamentöse Formen ausbilden (JAWETZ et al., 1977). Das Bakterium hat die Form eines an beiden Polen abgerundeten Zylinders, an dessen Oberfläche sich mittels des Rasterelektronenmikroskops drei verschiedene Arten von Anhängseln unterscheiden lassen (Abb. 45):

- gewöhnliche Pili (kurze, gerade Borsten),
- Sexpili (länger und beweglicher als die gewöhnlichen Pili),
- Geißeln (die dicksten und längsten Anhangsgebilde).

Betrachtet man Kolibakterien im Ultradünnschnitt, so kann man eine elektronendichte Zytoplasmaregion von einer weniger dichten Kernregion unterscheiden. Unter "Kernregion" ist dabei die Gesamtheit aller Bezirke zu verstehen, in denen sich Anteile des Kernäquivalents befinden (Abb. 46). Mitunter läßt sich infolge leichter Plasmolyse auch die Zellwand von der Zytoplasmamembran abgrenzen (Abb. 46).

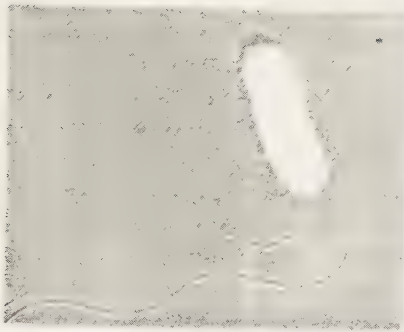


Abb. 45: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von
Escherichia coli.
Aus: JAWETZ et al.: Medizinische Mikrobiologie,
Berlin-Heidelberg-New York
1977



Abb. 46: Elektronenmikroskopische Aufnahme von
Escherichia coli.
Infolge leichter Plasmolyse hat sich der Proto-
plast von der Zellwand abgelöst; dadurch sind
die Zellwand (Zw) und die Cytoplasmamembran (CM)
gut zu erkennen. CP = Cytoplasma mit Ribosomen,
N = Nucleus.
Vergr. der Zelle 56000fach, des Zellausschnittes
216000fach.
Aus: SCHLEGEL, H.G.: Allgemeine Mikrobiologie.
Stuttgart 1976

Die Zytoplasmaregion stellt sich als feinmaschiger bis grobscholliger osmiophiler Bereich dar, in dem sich keine differenzierten Strukturen unterscheiden lassen. Die Kernregion hebt sich ohne scharfe Abgrenzung als heller Bereich ab. Sie wird von einem feinen Maschenwerk durchzogen.

Die Zytoplasmamembran umgrenzt das Bakterium als elektronendichte, scharfrandige Kontur. Sie wird häufig von unscharf begrenzten, fransenförmigen Auflagerungen umgeben, die sich besonders im Querschnittsbild gut darstellen (Abb. 47). Diese Oberflächenstrukturen enthalten Pili, Kapselsubstanzen sowie Oberflächenantigene.



Abb. 47: *Escherichia coli* im Längs- und Querschnitt. Deutlich abgrenzbare peripher kondensierte Zytoplasmamembranen. Im Querschnitt an der Zelloberfläche strahlenkranzartige villiforme Oberflächenstrukturen. Im Zytoplasmaleib reichlich Ribosomen und Aufhellungen entsprechend sog. Kernäquivalenten. Elektronenmikroskopische Aufnahme. Vergr. 5.000-fach

b) Kultur

Auf der Kulturplatte bildet *Escherichia coli* zirkuläre, konvexe, scharfrandige, glatte Kolonien. Bestimmte Stämme sind in der Lage, Blutagar zu hämolysieren (JAWETZ et al. 1977). Auch die Kulturmorphologie (rauh oder glatt) hängt davon ab, welche Varianten oder stabile Mutanten sich in der Kultur befinden.

c) Wachstumsverhalten

Bringt man *Escherichia coli* in eine sog. statische Kultur mit einem bestimmten Nährmedium, so erhält man eine Wachstumskurve (lg Zellkonzentration vs. Zeit) mit typischer sigmoider Gestalt, bei der sich eine Anlauf- oder lag-Phase, eine exponentielle Wachstums- oder log-Phase, eine stationäre Phase und eine Absterbephase unterscheiden lassen (Abb. 48).

Die Steigung der Kurve während der log-Phase entspricht der maximalen Teilungsrate der Bakterien. Diese Größe ist einerseits artspezifisch, andererseits milieuhängig. Für *Escherichia coli* beträgt die Maximale Teilungsrate M bei 37°C in etwa $3/\text{h}$, d.h.

$$M_{37^{\circ}} = 3/\text{h}. \quad (1)$$

Der Kehrwert dieser Größe heißt Generationszeit g . Bei 37°C ergibt sich für *Escherichia coli* folgender Wert:

$$g = 1/M = 1/3 \text{ h} = 20 \text{ Min.} \quad (2)$$

Da die Wachstumsrate und somit auch die Generationszeit von den Milieubedingungen abhängen (Nährstoffzusammensetzung, pH-Wert etc.), sind diese Werte nur als Richtwerte aufzufassen, die bei Milieuänderungen wie z.B. dem Hinzutreten eines entzündlichen Exsudats, bestimmten Schwankungen unterworfen sind.

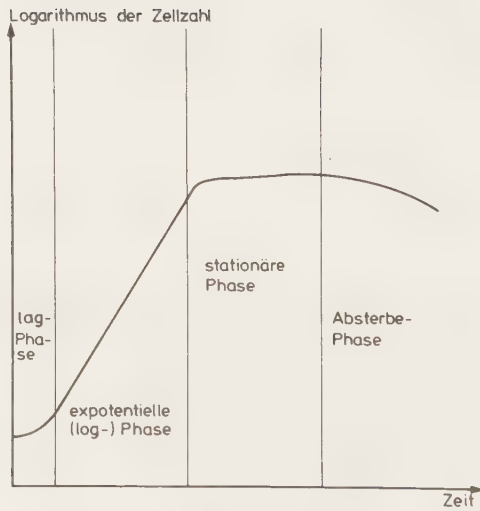


Abb. 48: Typische Wachstumskurve einer Bakterienkultur.
Aus: SCHLEGEL, H.G.: Allgemeine Mikrobiologie.
Stuttgart 1976

Die Dauer der Anlauf- oder lag-Phase kann sehr unterschiedlich sein. Sie ist ein Maß dafür, wie leicht sich die Bakterien auf das neue Nährsubstrat umstellen können, z.B. durch Enzyminduktion.

Bei der Beurteilung des Bakterienwachstums in lebenden Organen und Geweben muß man berücksichtigen, daß es sich dabei nur annähernd um eine "statische Kultur" handelt, da sich das "Kulturmedium" sowohl quantitativ (Exsudat, Lymphabfluß) als auch qualitativ (Zell-Lyse etc.) ändert, und außerdem Abwehrmechanismen ins Spiel kommen.

d) Stoffwechsel

Escherichia coli gehört bezüglich der Ernährung zu den "anspruchslosen" Bakterien. Es enthält Hämine (Cytochrome und Katalase), vermag daher aerob Energie zu gewinnen, kann aber auch Zucker vergären und ist somit fakultativ anaerob. Als Gärungsprodukte treten vorwiegend organische Säuren auf, weshalb man von der "gemischten Säuregärung" spricht. Dieser Gärungstyp ist für die gesamte Gruppe der Enterobakterien typisch (SCHLEGEL, 1976). Speziell für die Escherichia coli sind die folgenden vier Reaktionen charakteristisch:

- die Spaltung von Pyruvat zu Acetyl-CoA und Formiat,
 - die Spaltung von Formiat (HCOOH) zu CO_2 und H_2 ,
 - die Reduktion von Acetyl-CoA zu Äthanol und
 - das Unvermögen, aus Pyruvat Acetoin zu bilden.
- (SCHLEGEL, 1976).

e) Antigenstruktur

Die Kolibakterien weisen wie andere gram-negative Stäbchen eine komplexe Antigenstruktur auf, mit deren Hilfe man eine Vielzahl von Subtypen klassifizieren kann.

Man unterteilt die verschiedenen Antigene in drei Hauptgruppen, in die O-, H- und K-Antigene.

Die somatischen oder O-Antigene sind Teile der Zellwand von gram-negativen Bakterien. Sie sind hitzestabil und resistent gegen Alkohol und verdünnte Säuren. Einige von ihnen sind Lipopolysaccharide, haben somit Endotoxincharakter (JAWETZ et al., 1977). Die Antikörper gegen die O-Antigene gehören vorwiegend zur Klasse der IgM.

Die H-Antigene sind an den Geißeln lokalisiert und hitzelabil. Sie enthalten verschiedene immunologische Determinanten und rufen eine Antikörperbildung der IgG-Klasse hervor.

Die K- oder Kapsel-Antigene sitzen an der Bakterienoberfläche und sind hinsichtlich ihrer Quantität sehr variabel, was damit zusammenhängt, daß die Fähigkeit zur Kapselbildung bei den einzelnen Escherichia-coli-Stämmen im Rahmen der genetischen Varianz recht unterschiedlich ausgeprägt sein kann. Je größer ihre Anzahl, desto stärker ist die Virulenz der Bakterien, bestimmte Krankheitserscheinungen (z.B. Harnwegsinfektionen) hervorzurufen (JAWETZ et al., 1977).

In sämtlichen drei Gruppen finden sich Antigene, die insofern nicht speziesspezifisch sind, als sie auch bei anderen Enterobakterien (Salmonellen, Shigellen, Hämophilus o.ä.) vorkommen.

f) bakterielle Toxine

Die wichtigste Toxingruppe der Kolibakterien sind die Lipopolysaccharid-Endotoxine aus der Zellwand. Sie sind in den Zellwänden der meisten gram-negativen Bakterien enthalten und nur zum Teil speziesspezifisch. Ihr Molekulargewicht liegt zwischen 100 000 und 900 000 d.

Von ihrem Aufbau her lassen sie sich in drei Hauptbestandteile zerlegen, deren chemische Charakterisierung man aus der folgenden Tabelle 2 entnehmen kann (aus JAWETZ, 1977).

Tab. 2: Zusammensetzung der Lipopolysaccharid-Endotoxine in den Zellwänden von gramnegativen Bakterien:

Chemie	Übliche Bezeichnung
a) Die typenspezifischen Hapten-Determinanten (ganz außen auf der Zellwand) bestehen aus Kombinationen von sich wiederholenden Oligosaccharid-Einheiten (z.B. Mannose-Rhamnose-Galaktose).	a) O-spezifisches Polysaccharid. "Somatisches Antigen" der "glatten" Kolonien. Induziert spezifische Immunität.
b) N-Acetylglucosamin, Glucose, Galactose, Heptose. Bei allen gramnegativen Bakterien gleich.	b) Gemeinsamer Polysaccharidkern (Antigen der "rauen" Kolonie). Induziert z.T. unspezifische Resistenz gegen gramnegative Spezies.
c) Skelet alternierender Heptose und Phosphatgruppen über KDO (2-Keto-3-desoxy-octonsäure) an Lipid gebunden. Lipide sind über Glykosidbindungen an Peptidoglykane gebunden.	c) Lipid A ist zusammen mit KDO für die primäre Toxizität verantwortlich.

Aus: JAWETZ et al.: Medizinische Mikrobiologie.
Berlin-Heidelberg-New York 1977.

Die Endotoxine zeichnen für nahezu alle pathologischen Reaktionen des Wirtsorganismus auf eine Escherichia-coli-Besiedlung verantwortlich. Vermittler der pathophysiologischen Effekte sind die Zellen des RES und die weißen Blutzellen, die immunologisch kompetenten Zellen, die humoralen Antikörper, das Komplementsystem und die verschiedenen Mediatorsubstanzen aus den o.g. Zellen (Lymphokinine, Pyrogene etc.).

Typische pathologische Effekte von Endotoxinen sind:

- Fieber (durch Freisetzung von endogenem Pyrogen aus Zellen des RES und aus Granulozyten),
- Leukopenie (durch Zerfall von Granulozyten),
- Hypotension (durch Freisetzung von vasoaktiven Substanzen, evtl. durch direkten Angriff am Gefäßsystem),
- Komplementaktivierung (v.a. durch die direkte Aktivierung von C'3 über den "alternative pathway"),
- Disseminierte intravaskuläre Coagulation (DIC), (durch die direkte Aktivierung des Faktors XII und andere Mechanismen).

Kolibakterien sind auch in der Lage, Exotoxine zu bilden, sogenannte Colicine. Diese sind aber nicht mit den Exotoxinen gram-positiver Kokken vergleichbar (z.B. der Plasmakoagulase von St. aureus), da es sich nicht um Substanzen handelt, die gegen den Wirtsorganismus gerichtet sind, sondern um "antibiotikaartige, bakterizide Substanzen" (JAWETZ et al., 1977), die gegen andere Stämme gerichtet sind und somit für die Pathogenese der Koli-Infektion nur von untergeordneter Bedeutung sind.

Unter der Kontrolle von Plasmiden sind manche Stämme von Escherichia coli in der Lage, verschiedene potente Enterotoxine zu bilden, deren Wirkungsmechanismus dem

der Cholera-Enterotoxine sehr ähnlich ist; sie rufen akute Diarrhöen hervor, ohne die Darmschleimhaut entzündlich zu alterieren (ULSHEN und ROLLO, 1980).

2. Grundzüge der Morphologie und Physiologie des exokrinen Pankreas

a) Makroskopie

Im Gegensatz zum Pancreas compactum des Menschen handelt es sich beim Rattenpankreas um ein Pancreas diffusum, das großflächig im Mesoduodenum dorsale ausgebreitet liegt. Charakteristisch für das Organ ist eine ausgiebige Blutversorgung mit vielen Anastomosen der einzelnen Arterien untereinander. Das dichte Lymphgefäßnetz in der Drüse und die zahlreichen Lymphknoten in der Umgebung des Pankreas bilden die morphologische Grundlage dafür, daß dieses Organ bei vielen Erkrankungen des Bauchraumes mitreagiert (BECKER, 1973).

Die sympathischen und parasympathischen Nerven zweigen sich im Inneren der Drüse auf in periazinäre, peri-insuläre und perivaskuläre Plexus.

b) Histologie

Das exokrine Pankreas ist eine rein seröse Drüse. Um die Drüsenendstücke, die Azini, herum liegen sternförmig verzweigte Korbzellen, die an der Entleerung der Azini mitwirken (BECKER, 1976). Die einzelnen Azini werden basal von einer gemeinsamen Basalmembran umhüllt. Des weiteren ist jeder Azinus von einem Kapillarnetz umgeben, das einen ausreichenden Stofftransport für die extreme metabolische Leistung der Drüse gewährleistet.

Die Schaltstücke bestehen zu Beginn nur aus einer Epithellage mit Membrana propria, aber ohne Bindegewebsgerüst. Die weiteren Gangabschnitte besitzen eine mehr oder weniger starke Bindegewebsmanschette. Im Isthmus-Bereich schlängeln sich zahlreiche Kapillaren um die Schaltstücke herum (Abb. 49). Man bezeichnet diesen Teil des Parenchyms, an dem eine sehr enge topographische (und auch funktionelle) Beziehung zwischen Mikrozirkulation und sekretführendem System besteht, als Blut-Speichel-Schranke (DOERR, 1952).



Abb. 49: Blut-Speichel-Schranke. Starke Ausbildung von Gefäßnetzen besonders um die initialen Speicheldrüsen (Bildmitte).
Aus: DOERR (1964).

Das Epithel der mittleren und größeren Ausführungsgänge hingegen weist einen Schutzsaum auf, bestehend aus sauren und neutralen Mukopolysacchariden, der das Gang-epithel gleichsam "versiegelt" (BECKER, 1973).

Das Kapillarsystem des exokrinen Pankreas ist dem Kapillarsystem des Inselapparates nachgeschaltet. Dadurch erklärt sich die besondere Reaktionsweise der periinsulären Azini auf Noxen aller Art ("Halo-Phänomen") im Sinne einer Nah- bzw. Kontaktwirkung der Hormone auf das umgebende exokrine Parenchym (BECKER, 1973).

c) Physiologie und Biochemie

Der Pankreassaft zeichnet sich durch zwei spezifische Leistungen aus:

- die Alkalität ("hydrokinetische Pankreasfunktion"),
- den Fermentgehalt ("ekbolische Pankreasfunktion").

Die hydrokinetische Funktion dient der Sekretausschwemmung und der Neutralisation des Magensaftes, der Herstellung eines pH-Optimums für die Proteasen (FORELL und STAHLHEBER, 1976).

Die ekbolische Funktion besteht in der Abgabe einer Reihe von Enzymen, die in ihrer Gesamtwirkung die Nahrung in resorbierbare Bestandteile aufschlüsseln: Die Pankreasamylase und -lipase werden als aktive Enzyme sezerniert, die übrigen als inaktive Proenzyme (FORELL und STAHLHEBER, 1976). Einen Überblick über die vom Pankreas sezernierten Enzyme und deren Hauptwirkungen liefert die Tabelle 3.

Dazu noch folgende Ergänzungen:

Die Enterokinase, die das Trypsinogen in Trypsin umwandelt, wird in der Duodenalschleimhaut gebildet; die Aktivierung von Trypsin erfolgt im Normalfall im Duodenallumen. Doch kann Trypsin auch durch andere

Tab. 3: Enzyme des Pankreassekrets.
aus: FORELL, M.M., STAHLHEBER, H.
Gallenwege und exokrines Pankreas.
In: W. SIEGENTHALER (Hrsg.):
Klinische Pathophysiologie.
Stuttgart 1976

Name	Wirkungen und Anmerkungen
-Amylase	Spaltet Polysaccharide zu Maltose, wird in aktiver Form sezerniert
Lipase	Spaltet Triglyceride zu Fettsäuren und Glycerin, wird in aktiver Form sezerniert. Gallensalze verschieben das pH-Optimum in schwachsaure Bereiche und schaffen optimale Bedingungen für die Wirksamkeit der Lipase (Vergrößerung der Angriffsfläche, Beseitigung hemmender Spaltprodukte durch Überführung in die wässrige Phase)
Sterinester-hydrolase	Spaltet Sterinester, wird als aktives Enzym sezerniert, Gallensalze schützen vor proteolytischer Inaktivierung
Phospholipase A	Spaltet Phosphatide an C-2 in Lyso-phosphatide und Fettsäuren, wird als Proenzym sezerniert
Phospholipase B	Spaltet von Lysophosphatiden an C-1 eine weitere Fettsäure ab, wird als Proenzym sezerniert
Trypsin	Spaltet als Endopeptidase Proteine und Polypeptide im Innern des Moleküls, bevorzugt Peptidbindungen mit Arg und Lys, wird inaktiv sezerniert und durch Enteropeptidase (Entero-kinase) aktiviert
Chymotrypsin A Chymotrypsin B Chymotrypsin C	Sind wie Trypsin Endopeptidasen, spalten bevorzugt Peptidbindungen mit Phe, Tyr und Try, werden durch Trypsin aktiviert, können dabei eine Reihe bereits enzymatisch wirksamer Zwischenstufen durchlaufen)

Forts. Tab. 3:

Name	Wirkungen und Anmerkungen
Elastase	Ist eine Endopeptidase, spaltet bevorzugt Peptidbindungen mit Val, Leu und Ala, greift Elastin an, wird als Proenzym sezerniert und durch Trypsin aktiviert
Kollagenase	Spaltet Kollagen
Kallikrein	Setzt Kallidin frei durch proteolytische Spaltung von Kininogen, wird als Kallikreinogen sezerniert und durch Trypsin aktiviert
Carboxypeptidase A Carboxypeptidase B	Spalten endständige Aminosäuren vom C-terminalen Ende der Peptide ab (Exopeptidasen), Aktivierung durch Trypsin, Zn als Coenzym
Ribonucleasen A-D	Spalten 3'- und 5'-Phosphatdiesterbindungen der Ribose in der RNS
Desoxyribo- nucleasen A-D	Spalten 3'- und 5'-Phosphatdiesterbindungen der Desoxyribose in der DNS

Substanzen und nicht zuletzt durch Autokatalyse aktiviert werden (BECKER, 1973). Die Azinozyten, die das Trypsinogen bilden, sezernieren gleichzeitig einen Trypsin-Inhibitor, der im alkalischen Milieu mit Trypsin eine komplexe Bindung eingeht, im sauren Bereich dagegen abdissoziiert. Der Inhibitor wird von Trypsin im Überschuß zerstört. Der Serum-Inhibitor ("Antitrypsin") stammt aus dem Pankreas.

Die Lysophosphatide, die durch die Wirkung der Phospholipase A gebildet werden, sind stark zytotoxische Substanzen, die schon in geringsten Mengen eine Hämolyse erzeugen können (HARPER et al., 1976). Das Trypsin, die Phospholipase A und auch die Elastase, die in der Lage ist, Gefäßwände anzudauen, erweisen sich im Falle der Aktivierung am falschen Ort (z.B. im Drüsenparenchym) als höchst aggressive Substanzen.

Eine Besonderheit stellen das Kallikrein und die "Plasma"-Kinine dar, die allesamt aus dem exkretorischen Parenchym des Pankreas stammen und somit als eine "innersekretorische Leistung der tubulären Drüse" aufgefaßt werden müssen (BECKER, 1973). Die Substanzen werden durch Serum inaktiviert und durch Trypsin oder andere Proteasen aktiviert und entfalten v.a. eine Wirkung auf das Gefäßsystem im Sinne einer starken Hypotension.

Die Regulation der Pankreasfunktionen erfolgt im wesentlichen durch drei Systeme: durch nervale, humorale und intestinale Reize (FORELL und STAHLHEBER, 1976).

Die nervalen Reize werden hauptsächlich durch den Vagus vermittelt. Der Effekt des Vagusreizes besteht in einer Proteochylie, d.h. einer Steigerung der ekbolischen Funktion, die nicht auf einen vasomotorischen Effekt zurückzuführen ist. Es handelt sich um eine "echte Sekretomimese" (BECKER, 1973). Die Vagus-

stimulation äußert sich morphologisch in einer völligen Entleerung der Azinusepithelien, mit Ausnahme der perinsulären Azini, die mit Granula vollgestopft sind (Halo-Phänomen). Sie kann sich auch in einem Spasmus des Sphincter Oddi äußern, dessen Innervation engstens mit der des Pankreaskopfs verflochten ist.

Reizung des Sympathikus bewirkt eine Verminderung der Sekretion, deren Mechanismus noch nicht vollständig geklärt ist. Die humorale Reizung erfolgt v.a. durch die Hormone Sekretin und Cholezystokinin-Pankreozymin (CCK-PZ). Ersteres wird unter Säureeinfluß im Duodenum und oberen Jejunum gebildet und stimuliert die hydrokinetische Funktion: es wird eine große Menge eines fermentarmen, hoch alkalischen Sekretes gebildet (Hydrochylie). Außerdem wird die HCl-Sekretion des Magens gehemmt.

Das CCK-PZ fördert am Pankreas die Entleerung von Zymogengranula und steigert die Enzymsynthese (Proteochylie).

An intestinalen Reizfaktoren sind vor allem drei zu nennen:

- die Salzsäure, die vermittels Sekretinfreisetzung das Pankreas beeinflusst,
- Peptide, Fette wirken über eine CCK-PZ-Freisetzung,
- ein gesteigerter Gallefluß erhöht ebenfalls die Pankreassekretion (FORELL und STAHLHEBER, 1976).

Abb. 50 soll das vielfältige Zusammenspiel der an der Regulation beteiligten Faktoren veranschaulichen.

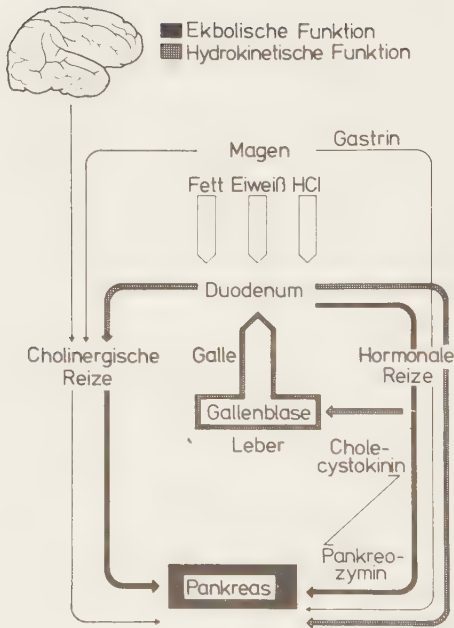


Abb. 50: Regulation der Pankreasfunktion.
Aus: FORELL, M.M., STAHLHEBER, H.:
Gallenwege und exokrines Pankreas.
In: W. SIEGENTHALER (Hrsg.):
Klinische Pathophysiologie.
Stuttgart 1976

3. Besprechung der eigenen Ergebnisse

a) Die Reaktionen der einzelnen Gewebe des Pankreas auf die intraduktale Escherichia-coli-Instillation

Die erste Veränderung, die unmittelbar nach der Instillation der Coli-Bouillon auftritt, ist das interstitielle Ödem. Dieses bleibt während des gesamten Entzündungsablaufs bestehen, unterliegt jedoch in Abhängigkeit von der Zeit verschiedenen quantitativen und qualitativen Veränderungen: es nimmt in seiner Ausdehnung zu und entwickelt sich von einem anfänglich rein interlobulären Ödem (1 min post injectionem) allmählich zu einem inter-/intra-lobulären Ödem (bis 30 min post injectionem). Schließlich drängt es nicht nur die Azini auseinander, sondern schiebt sich zwischen die einzelnen Azinozyten. Die zunehmende Dissoziation der Lobuli, dann der Azini, dann der Azinozyten betrifft nicht das gesamte Parenchym, sondern einzelne disseminierte Abschnitte, die zu immer größeren Herden konfluieren.

Da die wäßrige Durchtränkung von Anfang an nachzuweisen ist, liegt die Vermutung nahe, daß sie zum Teil von der injizierten Bouillon gebildet wird. Es ist zu bemerken, daß das Ödem interstitiell liegt, obwohl die Bouillon intraduktal gespritzt wurde, d.h. via Gangsystem und Azinuslumina das Parenchym erreichen müßte. Nachdem weder die Gänge noch die Azinuslumina erweitert sind, ist anzunehmen, daß das injizierte Volumen vor dem Erreichen der Azini in das Interstitium abgepreßt worden sein könnte. Hierfür kommen am ehesten die Isthmusabschnitte der Schaltstücke in

Frage, die die sog. Blut-Speichel-Schranke bilden, und deren besonderer histologischer Aufbau eine erhöhte Durchlässigkeit zuläßt.

Da gleichermaßen zunehmend Azinozyten zugrundegehen, erweiterte Zellgrenzen des Gangepithels nachweisbar sind und ektatische Blutgefäße zu sehen sind, dürfte sich das Ödem aus mehreren Komponenten zusammensetzen. Es dürfte sich um ein gemischtes Speichelödem, vaskuläres Ödem und zu einem geringen Teil um Flüssigkeit aus der Bouillon handeln.

Qualitativ ist die Entwicklung des Ödems gekennzeichnet durch das Hinzutreten von Eiweiß-Präzipitaten (ab 20 min), die längere Zeit sehr diskret bleiben. Erst ab der 6. Stunde post injectionem bilden sich fädige und amorphe Massen. Des weiteren sieht man bereits 30 min post injectionem Entzündungszellen im Interstitium, vorwiegend polymorphkernige Granulozyten, vereinzelt auch Lymphozyten und Makrophagen.

Auch diese nehmen nur allmählich zu, erst 7 Stunden post injectionem erhält man das Vollbild eines leukozytären Exsudats. Das Ausmaß der zelligen Exsudation ins Interstitium korreliert in etwa mit dem Ausmaß der interstitiellen Bakterienansammlungen, dagegen nicht mit der Menge der intrazellulär gelagerten Bakterien.

Ab der 4. Stunde post injectionem beobachtet man vereinzelt Blutaustritte ins Interstitium, die sich in der Folgezeit (5, 6, 7 Stunden post injectionem) zu einem hämorrhagischen Exsudat entwickeln. Dieses ist in Gefäßnähe und in der Umgebung von Nekrosezonen stärker ausgeprägt.

In den ersten 7 Stunden enthält das Ödem bzw. Exsudat nur ganz vereinzelt Zelldetritus. Danach prägen die Nekrosemassen verschiedenster Ausprägung das Bild.

Oft ist eine Trennung zwischen dem eiweiß- und zellreichen Exsudat einerseits und dem tryptisch angedauten, hämorrhagisch durchsetzten Parenchym nicht mehr möglich.

Zusammenfassend lassen sich die qualitativen Veränderungen des interstitiellen Ödems beschreiben als schrittweiser Übergang vom reinen Ödem über ein zunächst serös-fibrinöses, dann bakteriell leukozytäres, schließlich bakteriell-eitrig-hämorrhagisches Exsudat zur hämorrhagisch-tryptischen Nekrose.

Eine Ausnahme bildet das Tier, das bereits nach 3 Stunden unter den Zeichen des Schocks verstorben war. Es zeigte histologisch das Vollbild einer hämorrhagisch-tryptischen, bakteriell-eitrigen Pankreasnekrose, wie sie sonst erst ab 8 Stunden post injectionem zu sehen war. Die Gründe, warum sich dieses Tier als "Ausreißer" verhielt, sind nicht klar (geraffter Ablauf der Entzündung infolge Abwehrschwäche?, vorbestehende Sepsis?, Stoffwechselstörung?). Zum anderen beziehen sich die Angaben ausschließlich auf Tiere, bei denen eine Bouillon mit der Keimkonzentration von 2.4×10^{10} /ml injiziert wurde. Zum zeitlichen Ablauf der Entzündungsreaktion bei reduzierter Keimkonzentration s.u.!

Die typische Veränderung am Parenchym auf die Escherichia-coli-Injektion hin ist die nekrobiotische Degeneration bzw. Nekrose von Azinozyten. In den ersten Minuten post injectionem handelt es sich vorwiegend um Einzelzellnekrosen; bereits 30 Minuten post injectionem sind vorwiegend Azini in toto betroffen. Die ersten diskreten Veränderungen finden sich vorwiegend in Gangnähe, im weiteren Verlauf läßt sich diese Zuordnung nicht mehr nachweisen. Dafür ergibt sich eine klare

Beziehung zwischen dem Ausmaß des Ödems bzw. der Zusammensetzung des Ödems und dem Ausmaß des Zellschadens: je stärker das Ödem einzelne Azini voneinander absprengt, je dichter strukturiert das Exsudat ist, desto mehr Azinozyten bzw. Azini sind degenerativ oder nekrotisch verändert.

Innerhalb der Lobuli sind hauptsächlich die Läppchenzentren sowie der äußere Läppchensaum betroffen. Bereits 30 Minuten post injectionem lassen sich in den nekrotischen Azini, v.a. in den zentrilobulär gelegenen, intrazellulär/intraazinär gelegene Bakterien nachweisen. Daraus ist zu folgern, daß die dystrophischen Veränderungen im Läppchenzentrum in erster Linie auf den Bakterienbefall zurückzuführen sind bzw. daß die Bakterien tatsächlich via Gangsystem - Azinuslumen das Parenchym erreichen, was mit den elektronenmikroskopischen Befunden in Einklang steht. Die Häufung von nekrobiotischen Veränderungen in der Läppchenperipherie, das sog. basale Abschmelzen der Lobuli, läßt sich eher auf das Einwirken des interstitiellen Ödems bzw. Exsudats zurückführen, von dem offenbar nach einer gewissen Zeit (2 Stunden post injectionem) ein zytotoxischer Effekt ausgeht.

Für die Tatsache, daß die periinsulären Azini über lange Zeit (bis zu 6 h post injectionem) von den dystrophischen Veränderungen ausgenommen sind, werden besondere Durchblutungsverhältnisse und ein andersartiger Stoffwechsel diskutiert. BECKER (1973) nimmt an, daß das Phänomen auf einer Nahwirkung der Inselhormone auf das umgebende Parenchym beruht.

Der Parenchymuntergang in Form von Einzel- und Gruppenzellnekrosen nimmt in den ersten 7 Stunden post injectionem allmählich zu; kleine, disseminierte Herde konfluieren zu größeren nekrotischen bzw. dystrophischen

Bezirken. Dieser Prozeß verläuft jedoch nicht kontinuierlich voran, sondern kann vorübergehend stationär bleiben. Zu den anfänglich reaktionslosen Zelluntergängen gesellt sich nach einer halben Stunde ein entzündliches Exsudat; die Entzündungszellen, vorwiegend polymorphkernige Leukozyten, liegen zunächst nur interstitiell, sind jedoch ab der 2. Stunde post injectionem auch innerhalb der nekrotischen Azini nachweisbar, hauptsächlich in solchen mit großen Bakterienansammlungen.

Anfänglich sind die Nekrosezonen durch die Trias: Kernpyknose, Basophilie, Verlust von Sekretgranula gekennzeichnet; Bakterien lassen sich nur spärlich nachweisen. Danach beherrschen in den nekrotischen Bezirken die intraazinären Bakterienansammlungen das Bild, wobei unspezifische degenerative Parenchymveränderungen im Sinne der o.g. Trias bzw. in Form von ausgedehnten Vakuolenbildungen durchaus auch vorhanden sind. Histologisch läßt sich eindeutig feststellen, daß die Lokalisation der Bakterien mit der Lokalisation des Parenchymschadens weitgehend übereinstimmt.

Das Gangsystem weist während der gesamten 7 Stunden post injectionem keinerlei nennenswerte Veränderungen auf, außer daß das periduktale Gewebe teilweise in das interstitielle Ödem bzw. Exsudat miteinbezogen wird. Bei den blaß-eosinroten, hyalinen bzw. scholligen Massen, die sich intraluminal fast bei jedem Tier finden, handelt es sich entweder um Bestandteile des stark eiweißhaltigen Bauchspeichels oder um eosinophile Substanzen aus dem Exsudat.

Das Gefäßbindegewebe macht frühzeitig eine entzündliche Alteration durch: von Anfang an erscheinen die Kapillaren und Venolen geringfügig dilatiert; bereits nach

10 Minuten lassen sich in einzelnen Venolen Veränderungen im Sinne einer Leukostase beobachten. Die Dilatation der kleinen Gefäße und die Margination der Leukozyten nehmen in der Folgezeit zu, 30 Minuten post injectionem erscheinen die ersten Entzündungszellen im Interstitium. 2 Stunden post injectionem tritt eine Stase der Erythrozyten in den Kapillaren und Venolen hinzu; die Margination der Leukozyten ist ausgeprägter, und das Exsudat weist eine größere Anzahl von Entzündungszellen auf. Dieser Befund bleibt im weiteren Verlauf der pankreatischen Reaktion bestehen, z.T. wird er noch stärker ausgeprägt. Ab der 4. Stunde post injectionem treten auch Erythrozyten aus den Gefäßen aus.

Die bisher aufgelisteten Reaktionen des Pankreasparenchyms und des Pankreasstroma auf die intraduktale Escherichia-coli-Instillation lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Die retrograde Bakterieninstillation ruft in den ersten Stunden post injectionem am Pankreas eine kleinherdige, disseminierte, allmählich konfluierende exsudative Entzündung hervor, bei der sich anhand des Exsudats

1. eine rein seröse Phase,
2. eine serös-fibrinöse Phase,
3. eine bakteriell-leukozytäre (eitrige) Phase und
4. eine eitrig-hämorrhagische Phase

unterscheiden lassen. Ätiologisch und kausal-genetisch entspricht das einer bakteriellen ascendierenden Pankreatitis.

Etwa 7 bis 8 Stunden nach der Escherichia-coli-Instillation (Keimkonzentration 2.4×10^{10} /ml) verändert sich das morphologische Bild der pankreatischen Reaktion im Gegensatz zum vorherigen langsam-progredienten Verlauf

sprunghaft: die eitrige Entzündung geht über in eine breit konfluierende hämorrhagisch-tryptische Pankreasnekrose. Die Anzahl der zerstörten Azini steigt schlagartig an; die einzelnen Organstrukturen (Azini, Schaltstücke, Gänge, Gefäßbindegewebe) sowie die zellulären Bestandteile des Exsudats fallen unterschiedslos der tryptischen Verdauung anheim. Die Kolliquationsnekrose erfaßt allerdings nicht das gesamte Parenchym gleichmäßig, sondern spart in regelloser Anordnung bestimmte Lobuli bzw. Anteile von Lobuli aus. Somit ergibt sich insgesamt ein sehr buntes Bild mit einem Nebeneinander von komplett lysierten, stark hämorrhagisch imbibierten Bezirken, vakuolig degenerierten und leukozytär durchsetzten Bezirken mit fibrinösem Exsudat und geringeren Blutaustritten, und Bereichen mit relativ intaktem, stark ödematös durchtränktem Parenchym.

Auch für dieses Stadium gilt, daß das Ausmaß des Parenchymschadens mit der Menge der vorhandenen Bakterien korreliert: im Bereich der Kolliquationsnekrosen bilden die Bakterien fast durchwegs einen dichten Rasen, der sich vielerorts zu kolonieähnlichen Formationen verdichtet. Dies kann einerseits Ausdruck der zerstörerischen Wirkung der Keime sein, andererseits Ausdruck davon, daß das Gemisch aus Exsudat und Zelldetritus einen besonders günstigen Nährboden darstellt. Die histologischen Befunde lassen beide Möglichkeiten zu.

b) Reaktionen der übrigen Organe der Brust- und Bauchhöhle

Die Befunde an den extrapankreatischen Organen lassen sich in drei Gruppen zusammenfassen, die zeitlich aufeinander folgen:

- In der Phase der exsudativen Entzündung (bis zur 5. Stunde post injectionem) finden sich nur sehr spärlich pathologische Veränderungen. Abgesehen von vereinzelt zu beobachtenden, präexistenten peribronchialen Lymphozyteninfiltraten in der Lunge sowie leukozytär durchsetzten Zottenspitzennekrosen im Duodenum, die in einem Fall von einem bakteriellen Reflux aus dem Pankreasgang begleitet sind (2 Stunden post injectionem), weist nur die Milz durchgehend Veränderungen auf. Die nahezu konstant gefundene Hyperplasie der Follikel der weißen Pulpa in Verbindung mit einer blutreichen roten Pulpa sind im Sinne einer entzündlichen Aktivierung zu deuten und weisen auf eine Bakteriämie hin. Vereinzelt ließ sich auch eine Mitreaktion der peripankreatischen Lymphknoten nachweisen. Sowohl die Reaktion der Milz als auch die der peripankreatischen Lymphknoten läßt sich zwanglos durch die massive bakterielle Entzündung des unmittelbar benachbarten Pankreas erklären.
- In der Phase der ausgeprägten leukozytären Entzündung (5 bis 7 Stunden post injectionem) läßt sich histologisch eine Sepsis nachweisen: die Sinusoide der Leber enthalten Bakterienhaufen, in der Milz ist die rote Pulpa mit Rundzellen und polymorphkernigen Leukozyten erheblich infiltriert. Die Lymphfollikel sind von einem Saum von Entzündungszellen umgeben, die rote Pulpa weist Hämorrhagien auf. Die bei diesen Tieren gefundene Dilatation der Gefäße in Herz und Nieren paßt ebenfalls gut zu dem Befund der Sepsis.
- In der Phase der hämorrhagisch-tryptischen Nekrose findet sich ebenfalls eine Sepsis (Bakterienansammlungen in den Pankreasgefäßen), darüber hinaus aber

v.a. Zeichen des Schocks: die kleinen Gefäße von Lunge, Niere und Pankreas enthalten allesamt Erythrozyten-Sludges und Fibrinthromben; auch in den anderen Organen lassen sich Schockäquivalente nachweisen.

Die Sepsis kommt nicht nur als Wegbereiter des Schocks in Frage, sondern kann auch eine entscheidende ursächliche Rolle beim Übergang von der eitrigen Entzündung in die tryptische Nekrose spielen.

c) Der Einfluß der Bakterienkonzentration auf die Art und das Ausmaß der Veränderungen am Pankreas

Aus den histologischen Befunden geht hervor, daß das Pankreas derjenigen Tiere, denen eine Bouillon mit wesentlich niedrigerer Keimkonzentration intraduktal instilliert wurde (Faktor: ca. 10^{-5}), qualitativ den gleichen Veränderungen unterlag wie die Pankreaten der Tiere mit der hohen Keimkonzentration von ca. 10^{11} : auch hier fand sich durchwegs eine bakteriell-leukozytär-hämorrhagische Entzündung mit disseminierten, konfluierenden Azinusnekrosen. Eine weitere wichtige Parallele besteht darin, daß auch diese Tiere im Schock verstarben, und daß sich bei allen in verschiedenen Organen Schockäquivalente histologisch eruieren lassen.

In zweierlei Hinsicht jedoch zeigen sich Unterschiede zu den Tieren mit der hohen Keimkonzentration:

1. war die Überlebenszeit dieser Tiere erheblich länger. Die Überlebenszeiten lagen zwischen 15 und 40 Stunden im Gegensatz zu 7 bis 14 Stunden bei den Tieren mit hoher Keimkonzentration.
2. Das Ausmaß der Parenchymzerstörung ist quantitativ wesentlich geringer und es fehlt der Übergang in die tryptische Nekrose.

Daraus folgt, daß die Menge der inokulierten Bakterien sehr wohl einen Einfluß auf den Entzündungsablauf hat, zumindest, was die zeitliche Ausdehnung der einzelnen Phasen betrifft. Unzulässig wäre es, daraus zu schließen, der Übergang von der hämorrhagisch-eitrigen Entzündung in die tryptische Nekrose sei an eine höhere Keimkonzentration als ca. 10^6 /ml gebunden: es ist genauso gut möglich, daß der Exitus am Schock eben schon eintrat, bevor sich der Übergang in die tryptische Nekrose vollziehen konnte.

Untersucht man die Beziehung zwischen Bakterienkonzentration und Zeit bis zum Eintreten des Schocks quantitativ, so ergeben sich folgende Verhältnisse:

1. Den Tieren der ersten Gruppe (mit hoher Keimkonzentration) wurden in etwa je 10^{11} Bakterien intraduktal gespritzt. Betrachtet man die Kompartimente des Pankreas, auf die sich die Keime verteilten, als annähernd "statisches Kulturmedium", so kann man eine Generationszeit g von 20 min annehmen. Somit vermehrt sich die Keimzahl pro Stunde um den Faktor $2^3 = 8$.

Die ersten Tiere dieser Gruppe verstarben spontan nach 7 Stunden im Schock; diese Zeit entspricht einem Vermehrungsfaktor von $2^{3 \times 7} = 2^{21}$ bzw. ca. 10^6 . Für die Zeit von 14 Stunden ergibt sich ein Vermehrungsfaktor von $2^{3 \times 14} = 2^{42}$ bzw. ca. 10^{13} . Multipliziert man diese Faktoren mit der inokulierten Keimzahl von 10^{11} , so ergibt sich eine hypothetische Keimzahl von $10^{11} \times 10^6 = 10^{17}$ für den Zeitpunkt von 7 Stunden post injectionem bzw. von $10^{11} \times 10^{13} = 10^{24}$ für den Zeitpunkt von 14 Stunden post injectionem.

Um nun den Unterschied in der Keimzahl, den Faktor 10^5 auszugleichen, sind unter den angenommenen optimalen Nährbedingungen ca. 6 Stunden nötig, denn dieser Zeitraum entspricht einem Vermehrungsfaktor von $2^{3 \times 6} = 2^{18}$

= ca. 10^5 . D.h., bei den Tieren, denen nicht ca. 10^{11} sondern ca. 10^6 Keime gespritzt wurden, sind statt 7 h 7h + 6h, also 13 h nötig, um die Keimzahl 10^{17} zu erreichen, bzw. es sind $14 \text{ h} + 6 \text{ h} = 20 \text{ h}$ erforderlich, um auf die Keimzahl 10^{24} zu kommen.

In dem Zeitraum zwischen 13 h post inj. und 20 h post inj. würden also die Tiere der zweiten Gruppe (mit reduzierter Keimzahl) diejenigen Bakterienzahlen erreichen, bei denen die Tiere der ersten Gruppe im Schock verstorben sind. In der Tat liegen die Versuchsergebnisse ziemlich nahe bei den theoretisch zu erwartenden Werten: ein Tier der zweiten Gruppe verstarb nach 15 Stunden, ein weiteres nach 23 Stunden, das dritte nach ca. 40 Stunden, wobei die letzte Zeitangabe mit einem grossen Fehler (± 10 Stunden) behaftet ist.

Vgl. zu diesen Überlegungen Abb. 51!

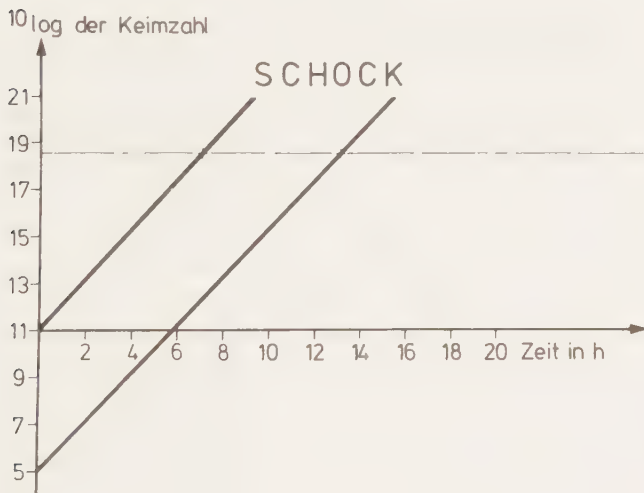


Abb. 51: Zusammenhang zwischen Logarithmus der Keimzahl und Zeit für das Auftreten eines Schocks.

Da im Pankreas eines lebenden Organismus, das noch dazu einem Entzündungsprozeß unterliegt, nicht die Bedingungen einer statischen Kultur gegeben sind, muß man die errechneten Werte sehr zurückhaltend bewerten. Dennoch läßt die weitgehende Übereinstimmung zwischen errechneten und experimentell gefundenen Werten darauf schließen, daß die Anzahl der Kolibakterien einen maßgeblichen Einfluß auf die Ausbildung eines irreversiblen Schocks hat.

d) Die Reaktion des exokrinen Pankreas auf die intraduktale Instillation einer sterilen Bouillon

In den Pankreaten der Kontrolltiere waren sowohl nach 8 Stunden (also zu dem Zeitpunkt, an dem die meisten Versuchstiere dem Schock erlagen), als auch nach 5 Tagen nur geringfügige, unspezifische Parenchymveränderungen zu finden. Das beweist, daß die massiven Alterationen am Pankreas der verschiedenen Versuchstiere ursächlich auf die Bakterien zurückzuführen sind und nicht etwa auf die injizierte Bouillon, die geringe Druckerhöhung im Gangsystem während der Injektion, das Operationstrauma o.ä.!

Auch bei diesen Tieren finden sich areaktive Einzelzellnekrosen, "periphere Abschmelzungen" der Lobuli und ein interstitielles Ödem. Dieser Befund bestätigt die weiter oben aufgestellte Vermutung, daß die degenerativen Veränderungen in der Läppchenperipherie eher auf eine zytotoxische Wirkung des Ödems bzw. Exsudats zurückzuführen sind als auf eine direkte Bakterieneinwirkung.

Insgesamt sind die Unterschiede zwischen den Befunden bei den Versuchstieren und bei den Kontrolltieren als hochsignifikant zu bewerten.

e) Der Ausbreitungsweg der Bakterien im exokrinen
Pankreas

Das interstitielle Ödem, das bereits in der Frühphase nach der Escherichia-coli-Instillation massiv vorhanden ist, weist keine Bakterien auf. Da auch in der Spätphase der Entzündung - nicht der tryptischen Nekrose - im Interstitium nur wenige Bakterien gefunden wurden, verglichen mit der Menge der intraazinär gelegenen Keime, ist zu schließen, daß der o.g. Befund nicht etwa durch eine starke Verdünnung u.ä. zustandekommt, sondern daß die injizierten Bakterien tatsächlich nicht oder nur in verschwindenden Mengen ins Interstitium abgepreßt werden, daß allenfalls das Trägermedium, die Bouillon, an der Blut-Speichel-Schranke ins Interstitium gelangt.

Offenbar gelangen die instillierten Bakterien in die Azini bzw. Azinozyten, da sie dort nach 30 min histologisch und ultrastrukturell in Massen nachweisbar sind. Die Ähnlichkeit im färberischen Verhalten von Zellorganellen und Bakterien macht es verständlich, daß eine sehr geringe Anzahl intrazellulär gelegener Keime histologisch nicht auszumachen ist.

Da die Basalmembran, die den gesamten Azinus vom Interstitium trennt, sich als sehr wirksame Barriere für die Bakterien erweist, ist es äußerst unwahrscheinlich, daß die Keime vom Interstitium aus durch die intakte Basalmembran hindurch die Azinozyten penetrieren. Vielmehr zeigen die elektronenmikroskopischen Befunde, daß der Befall der Azinozyten vom Lumen aus erfolgt - zumindest in den frühen Stadien der Entzündung, in denen die Basalmembranen in der Regel noch erhalten sind.

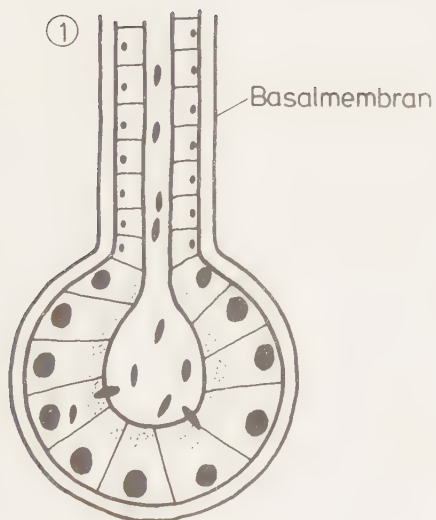
Weder die Mikrovilli der Gangepithelien, noch die Zytoplasmamembran der Azinozyten stellen für Escherichia

coli ein Hindernis dar: die ultrastrukturellen Befunde zeigen deutlich, daß diese Strukturen von den Bakterien einfach lysiert werden. D.h. aber, daß einem Eindringen in die Azinusepithelzelle vom apikalen bzw. luminalen Pol aus nichts im Wege steht.

Die Elektronenmikroskopie lieferte auch vereinzelt Bilder von Bakterien in den Interzellularspalten intakter Azini. Möglicherweise gelangen auf diesem Wege Bakterien ins basale Interstitium und befallen von dort aus die Azinozyten oder sie dringen seitlich in die Epithelzellen ein.

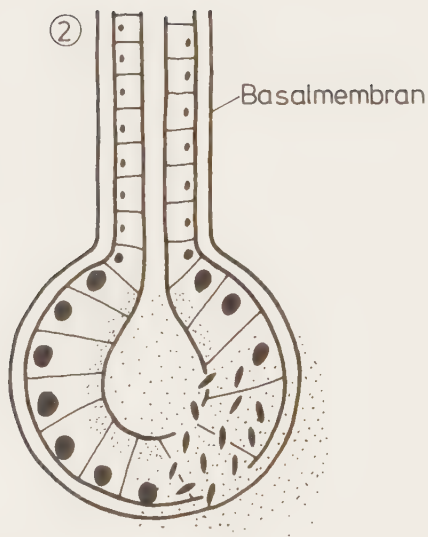
Die Fähigkeit der Bakterien, die Zytoplasmamembran sowie alle Arten von intrazellulären Membranen aufzulösen, die durch die ultrastrukturellen Befunde ausgiebig dokumentiert wird, verschafft ihnen auch die Möglichkeit, von einer befallenen Zelle aus auch in alle benachbarten Zellen des gleichen Azinus einzudringen. Die einzige wirksame Barriere für die Bakterienausbreitung stellt die Basalmembran dar, die somit, solange sie unbeschädigt ist, ein Übergreifen auf benachbarte Azini verhindert. Wird die Basalmembran durch andere Faktoren, z.B. durch Substanzen aus dem Exsudat oder durch das tryptische Potential zerstört, dann steht weder der Invasion von Azinozyten von der basalen Seite her, noch der interazinären Bakterienausbreitung mehr etwas im Wege.

Die Abb. 52 - 55 veranschaulichen den Prozeß des Eindringens und der Ausbreitung der Bakterien:



Invasion von apikal

Abb. 52: Ausbreitung der Bakterien
Phase I: *Escherichia coli* im Azinusboden.



Azinuszellzerstörung.
Übergreifen auf benachbarte
Acinocyten

Abb. 53: Ausbreitung der Bakterien
Phase II: Vermehrung von *Escherichia coli*
im Azinus unter Zerstörung der Azinusepi-
thelien.

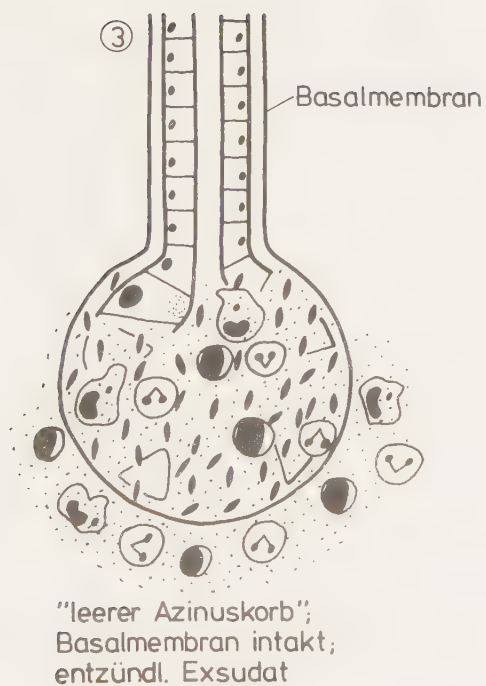
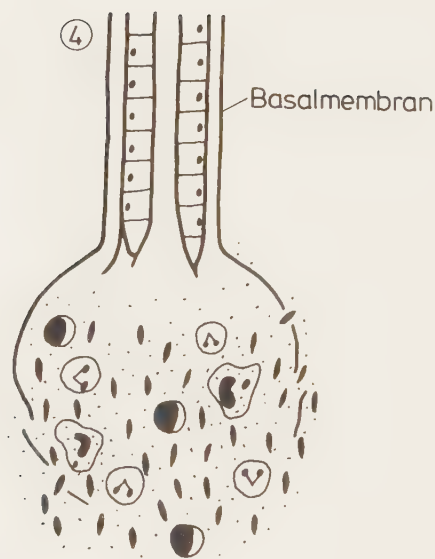


Abb. 54: Ausbreitung der Bakterien
Phase III: Massenhaft Bakterien im zerstörten
Azinus.
Starke entzündliche Reaktion.



Basalmembran zerstört;
massenhaft Bakterien
im Interstitium

Abb. 55: Ausbreitung der Bakterien
Phase IV: Durchbrechen der Azinusgrenze.

Voraussetzung für die Fähigkeit der Bakterien, intakte Zellen zu befallen und auf alle intrazytoplasmatischen Strukturen überzugreifen, ist ihre membranzerstörende Wirkung. Diese wird am besten durch den hellen Lyse-Hof dokumentiert, der allenthalben nachzuweisen ist. Das lytische Potential scheint nur in der unmittelbaren Umgebung der Bakterien zu wirken, es ist mit hoher Wahrscheinlichkeit an die Oberfläche der Keime gebunden. In erster Linie kommen für diese lytische Potenz die zellwandständigen Endotoxine als Ursache in Frage. Z.Zt. wird der Lipid-A-Anteil dieser Lipopolysaccharide (s. Tab. 2) als Hauptursache des toxischen Effekts diskutiert (JAWETZ et al., 1977).

4. Zur Pathogenese der bakteriellen Pankreatitis und der hämorrhagisch-tryptischen Pankreasnekrose

a) Die unmittelbaren Folgen der retrograden Instillation einer Escherichia-coli-haltigen Bouillon

Die histologischen und elektronenmikroskopischen Befunde in der Frühphase nach der Bouillongabe lassen sich am besten so erklären, daß die Bakterien diffus auf eine Vielzahl von Azini verstreut werden, die sie dann vom Lumen aus befallen, und daß die Bouillon größtenteils vor Erreichen der Azini in das Interstitium abgepreßt wird. Es ist sehr wahrscheinlich, daß im Zuge der retrograden Instillation und der damit verbundenen Druckerhöhung im Gangsystem nicht nur Bouillon, sondern auch Bauchspeichel aus dem Gangsystem ins Interstitium gelangt, d.h., daß die Instillation immer mit einer

"Fermententgleisung" (DOERR, 1953) verbunden ist. Das von Anfang an zu beobachtende interstitielle Ödem kann somit z.T. auch als "Speichelödem" angesehen werden (vgl. auch PAPP, 1976; LAMPEL und KERN, 1977).

Obwohl das Speichelödem eine Reihe aggressiver Fermente enthält, kann es in der Regel ungeschädigtes Parenchym nicht angreifen (BECKER, 1973). Dies wird einerseits durch die im Bauchspeichel und im Serum enthaltenen Inhibitorsysteme, andererseits durch einen intakten Azinusstoffwechsel gewährleistet. Die Ergebnisse bei den Kontrolltieren, denen sterile Bouillon injiziert wurde, beweisen, daß auch nach dem Hinzutreten von Nährbouillon das Speichelödem nicht in der Lage ist, eine akute Pankreatitis auszulösen. Dagegen können die basalen Abschmelzungen einzelner Azini in der Peripherie der Lobuli, die bei den Versuchstieren und vereinzelt auch bei den Kontrolltieren auftraten, sehr wohl als Ödemwirkung angesehen werden, z.B. als Folge einer Beeinträchtigung des Azinusstoffwechsels durch Verlängerung der Diffusionsstrecken.

Ein geringer Parenchymschaden in Form von Einzel- oder spärlichen Gruppenzellnekrosen, wie er in der Frühphase bei den Versuchs- und Kontrolltieren zu sehen war, kann ebenso auf das Speichelödem zurückgeführt werden, das vermittelt einer "serösen Blut-Gefäß-Antwort" (BECKER, 1973) eine geringe Parenchymschädigung bewirken kann. Da sich aber im histologischen Bild die Einzelzellnekrosen zu konfluierenden Azinusnekrosen entwickeln, die alsbald massenhaft Bakterien aufweisen, muß man die instillierten Keime für die mikrofokalen Schäden in der Frühphase verantwortlich machen. Sowohl BECKER (1973), als auch SEELIG und SEELIG (1975) betonen, daß zum Speichelödem noch mindestens ein weiterer Faktor hinzutreten muß, um eine Pankreatitis zu erzeugen.

b) Folgen der Bakterieninvasion und -vermehrung

Die toxische Wirkung der gramnegativen Kolibakterien "vor Ort", also in den befallenen Azinozyten, besteht in einer kompletten Auflösung der Zellen, wobei die Azinus"hülle", die Basalmembran, lange Zeit verschont bleibt. Dadurch wird das tryptisch-lipolytische Potential der Azinozyten freigesetzt, die Sekretgranula liegen frei inmitten des Zelldetritus. Die Basalmembran ist zwar in der Lage, die Bakterien von einer Ausbreitung ins Interstitium zurückzuhalten, wahrscheinlich nicht aber die Enzyme. Das bedeutet, daß durch die bakterielle Zerstörung der Azinozyten sich der Enzymgehalt im Interstitium stark erhöht, daß die tryptisch-lipolytische Potenz des Speichelödems stärker wird.

Der zweite wichtige Effekt der Bakterieninvasion besteht in der Provokation einer entzündlichen Reaktion des Gefäßbindegewebes, die in Permeabilitätsstörungen, Leukozytenemigration, Plasmaexsudation u.a. bestehen. Sie wird v.a. durch die Endotoxine provoziert. Diese Reaktion kann in geringem Maße bereits durch ein Speichelödem alleine hervorgerufen werden, da dieses als "flüssiger Fremdkörper" wirkt (BECKER, 1973); sie wird aber wahrscheinlich durch die Endotoxinwirkung potenziert und damit pathogenetisch wirksam.

Infolge der bakteriellen Zell-Lyse und der Entzündungsreaktion enthält nunmehr das Interstitium ein Gemisch aus Bouillon, Bauchspeichel, zytoplasmatischen Substanzen und Plasmabestandteilen, des weiteren Entzündungszellen. Somit treffen verschiedene Faktoren aufeinander, die sich gegenseitig beeinflussen können: die Pankreasenzyme, das Inhibitorsystem, das Kallikrein-Kinin-System, das Komplementsystem, natürliche humorale Antikörper u.a.m. Durch das Hinzutreten der Serum-

inhibitoren kann die Tatsache erklärt werden, daß trotz des hohen Fermentgehaltes infolge der Nekrosen zunächst keine Trypsis eintritt (protektive Wirkung des Exsudats). Das Serumkomplement-System (C'-System) ist mit hoher Wahrscheinlichkeit an der Entstehung und Ausdehnung der Parenchymnekrosen ursächlich beteiligt; es gilt als das einzige Enzymsystem, das intakte Zellen lysieren kann (SEELIG und SEELIG, 1976) und kann durch Escherichia-coli-Endotoxin ohne Vermittlung von Antikörpern über den "alternative pathway" aktiviert werden. Die starke Toxizität von komplementhaltigem Serum und ihre Bedeutung für die Entstehung einer akuten Pankreatitis wurde in einer Reihe von Experimenten nachgewiesen (NEVALAINEN, 1978; JANIGAN et al., 1975; SEELIG und SEELIG, 1975 und 1976; SEELIG et al., 1976). Das C'-System kann in unserem Fall neben den Bakterien die Rolle des "zusätzlichen Faktors" spielen, der nötig ist, um ein Speichel-ödem in eine akute Pankreatitis überzuführen. Die Leukozytenemigration wird ebenfalls durch das Komplementsystem potenziert, und zwar durch die Faktoren 5a, 5b, 6, 7 und evtl. 3b (YOUNG et al., 1975).

Die Hämorrhagien, die im weiteren Verlauf der Entzündung zum Exsudat hinzutreten, können einerseits Ausdruck komplementbedingten Gefäßschadens sein (SEELIG und SEELIG, 1975), sie könnten aber auch durch eine beginnende Aktivierung der proteolytischen Enzyme, insbesondere der Elastase, verursacht werden (CHERNOIAROVA und PODOL'SKIJ, 1974; vgl. auch Tab. 3). Da im Stadium der eitrig-hämorrhagischen Entzündung noch keine tryptische Andauung des Parenchyms vorhanden ist, ist die erste Möglichkeit wahrscheinlicher.

c) Die Spätfolgen der Coli-Instillation

Die Spätfolgen der Coli-Instillation bestehen in Sepsis, Schock und tryptischer Nekrose. Trotz der massiven Abwehrreaktion in Form einer leukozytären Entzündung konnte der bakterielle Befall des Pankreas von keinem einzigen Versuchstier überwunden werden: sie verstarben alle nach einer ähnlichen Zeitspanne in Abhängigkeit von der Keimzahl im Schock.

Eine wesentliche Bedingung für das Zustandekommen dieses Schocks dürfte die Sepsis sein, die ca. 5 bis 6 Stunden post injectionem auftrat. Da die Bakteriämie der hämorrhagisch-tryptischen Nekrose vorausging, müssen die Bakterien vorher in die Blutbahn gelangt sein. Es ist unwahrscheinlich, daß sie von den wenigen Keimen verursacht wurde, die kurz nach der Instillation im Interstitium zu finden waren. Die Masse der Bakterien befand sich intraazinär und respektierte auch nach Zerstörung der Azinozyten noch die Basalmembran. Um ins Interstitium und von da in die Lymph- und Blutbahn zu gelangen, mußte diese Barriere überwunden werden.

Dies kam am ehesten dadurch zustande, daß die Basalmembran vom Interstitium her, also vom Exsudat, zerstört wurde, wofür die Elektronenmikroskopie Hinweise liefert. Als ursächlicher Faktor kommt hier wiederum v.a. das Komplementsystem in Frage, dessen Fähigkeit, die Gefäßbasalmembran zu zerstören, hinreichend bekannt ist (SEELIG und SEELIG, 1975 und 1976). Andererseits kann auch eine geringfügige, lokalisierte Aktivierung des proteolytischen Potentials für die Zerstörung der Basalmembran verantwortlich sein.

Sowohl das Azinuszellmilieu als auch das entzündlich alterierte Interstitium scheinen für *Escherichia coli* sehr günstige Nährbedingungen zu bieten: es findet eine

rapide Bakterienvermehrung statt, zunächst intraazinär, nach Überwindung der Basalmembran auch im Interstitium mit Einbruch in die Lymph- und Gefäßbahn. Das leukozytäre Abwehrsystem kann zunächst mit dieser Vermehrung nicht schritthalten.

Eine Sepsis mit gramnegativen Keimen kann für sich allein schon einen Schock auslösen. Im vorliegenden Fall, nämlich im Rahmen einer bakteriellen eitrigen Pankreatitis mit Übergang in eine Sepsis bzw. tryptische Nekrose, kommen als Auslösemechanismen für einen Schock eine Fülle von Faktoren in Frage:

- der starke Volumenverlust in Form des intrapankreatischen Ödems bzw. Exsudats ("Volumenmangelschock"),
- die hypotensive Wirkung der Escherichia-coli-Endotoxine in der Blutbahn ("septischer Schock", "Endotoxinschock"),
- die Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems durch Trypsin ("pankreatischer Schock"),
- die vasoaktive Wirkung einzelner Faktoren des aktivierten Komplementsystems (C'3a, 5a, "Anaphylatoxine").

Wie die einzelnen Faktoren im Rahmen des Schockgeschehens zu gewichten sind, kann nicht sicher gesagt werden; die Voraussetzungen für das Wirksamwerden jedes einzelnen dieser Faktoren sind bei allen Versuchstieren ab einer gewissen Zeit nach der Bakterieninstillation gegeben. Die disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC-Syndrom), die bei jedem protrahierten Schock auftritt, kann im Rahmen der bakteriellen Pankreatitis durch zwei weitere Faktoren ausgelöst bzw. verstärkt werden:

1. sind die Escherichia-coli-Endotoxine in der Lage, den Faktor XII des Gerinnungssystems direkt zu aktivieren,
2. kann aktiviertes Trypsin Prothrombin in Thrombin umwandeln (BECKER, 1973).

Es ist zu vermuten, daß bei den Tieren, die eine reduzierte Keimzahl erhalten hatten und bei denen kein Übergang in die tryptische Nekrose zu beobachten war, die Koli-Sepsis die Hauptursache für den Schock und das DIC-Syndrom war, wohingegen bei den Tieren, die eine hämorrhagisch-tryptische Nekrose aufwiesen, die proteolytischen Enzyme, insbesondere das Trypsin, eine wichtige Rolle im Schockgeschehen spielen dürften.

Die Faktoren, die den Übergang von der bakteriell-leukozytären Entzündung in die hämorrhagisch-tryptische Nekrose bewirken können, sind ebenfalls sehr vielfältig. Man kann die Trypsis als "Imbalance" zwischen Bauchspeichelenzymen und Inhibitorsystemen auffassen (GOTZE und ROTHMAN, 1976), speziell als Ungleichgewicht zwischen Trypsin und Trypsininhibitor, da aktiviertes Trypsin alle anderen Proenzyme in aggressive Proteasen umwandeln kann (vgl. Tab. 3). Für das Versagen des Trypsininhibitors erscheinen in unserem Fall zwei Möglichkeiten sehr naheliegend:

1. Mit zunehmender Parenchymnekrose infolge der Bakterienwirkung steigt die Trypsinmenge im Interstitium so sehr, daß das Inhibitorsystem überfordert bzw. zerstört wird (Trypsin im Überschuß kann den Inhibitor zerstören).
2. Im Rahmen der Sepsis wird Inhibitorsubstanz verbraucht, was zu einem Überwiegen des aggressiven Potentials führt. Ist das proteolytische Potential erst einmal aktiviert, steht der großflächigen Parenchymzerstörung nichts mehr im Wege: die von BECKER (1970) zusätzlich geforderte "Verdauungsbereitschaft des Parenchyms" ist durch die toxische Komplementwirkung bzw. durch die Gewebshypoxie gegeben, die aktivierte Elastase zerstört die Blutgefäße (CHERNOIAROVA und PODOL'SKIJ, 1974) und verstärkt damit die Hämorrhagien; die durch die Phospho-

lipase A erzeugten Lysophosphatide wirken stark membran-toxisch, ähnlich dem Mechanismus einer Äthioninpankreatitis (LOMBARDI et al., 1975). Die Wirkungen der in Tab. 3 aufgeführten Enzyme summieren sich; das Ergebnis besteht in einer kompletten Kolliquationsnekrose des Parenchyms; dadurch werden im Sinne eines circulus vitiosus weitere Enzyme freigesetzt. Auf die Rolle des Trypsins als Aktivator des Kallikrein-Kinin-Systems bei der Schockentstehung wurde bereits hingewiesen.

Ein Sanarelli-Shwartzman-Phänomen, wie von KORN (1963) als Ursache ähnlicher histologischer Veränderungen beschrieben, trifft auf unsere Befunde insofern nicht zu, als in den von uns durchgeführten Versuchen keine Vorsensibilisierung erfolgte. Diese ist aber unabdingbare Voraussetzung für ein Sanarelli-Shwartzman-Phänomen. KORN selbst konnte 1963 dieses Phänomen bei der Ratte nicht auslösen, weder mit *Escherichia coli*, noch mit *Salm. abortus*. Diskutiert werden noch eine Reihe weiterer Mechanismen, wie z.B. die Rolle der lysosomalen Hydrolasen (DLUGOSZ, 1974) für die Pathogenese der hämorrhagisch-tryptischen Nekrose.

Zusammengefaßt ergeben die bisherigen Überlegungen zur Pathogenese der ascendierenden bakteriellen Pankreatitis folgendes Bild: Das Zusammentreffen der organeigentlichen Gegebenheiten des Pankreas in Form des hohen proteolytischen und lipolytischen Potentials mit der spezifischen Wirkung der gramnegativen Kolibakterien - hohe Zytotoxizität, direkte Komplementaktivierung, starke Gefäßreaktion etc. - resultiert anfänglich in einer klassischen exsudativen, nekrotisierenden Entzündung, die aufgrund der Gewebe- und Exsudatbeschaffenheit eine Reihe von gefährlichen Komplikationen in sich birgt: die Generalisierung (Sepsis), den Übergang

in die tryptische Nekrose und die Manifestation eines Schocks.

Abb. 56 stellt den Versuch dar, die Wechselwirkung der wichtigsten pathogenetischen Faktoren zusammenzufassen.

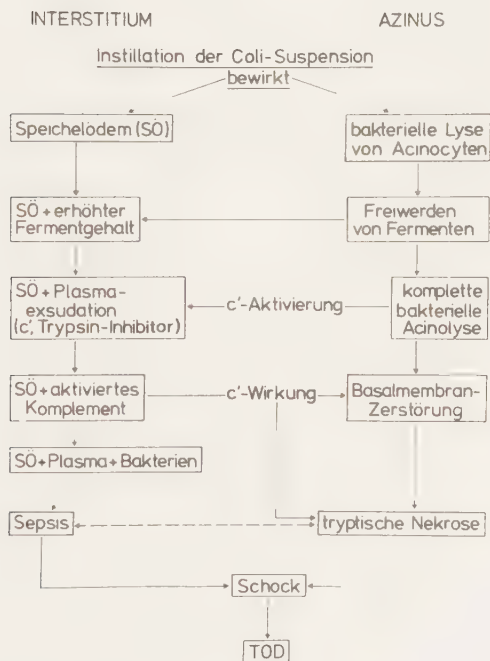


Abb. 56: Zusammenwirken pathogenetischer Mechanismen bei der akuten ascendierenden Pankreatitis.

5. Humanpathologische und klinische Aspekte der aszendierenden Pankreasgang-Infektion

a) Der Stellenwert infektiöser Pankreatitiden in der Humanpathologie

In der Diskussion der Ätiologie der akuten Pankreatitis fand die bakterielle Genese der Entzündung bisher wenig Beachtung, wie die einzelnen pathologisch-anatomischen und klinischen Einteilungen zeigen (BECKER, 1970, 1973; SPAINHOUR und WEBSTER, 1974; PELLEGRINI et al., 1977). Eine Ausnahme bildet die von THE (1977) vorgeschlagene Klassifikation, in der die "Pancreatitis of Infectious Origin" einen breiten Raum einnimmt.

Die Frage, ob es die aszendierende bakterielle Pankreatitis als primäre Organerkrankung überhaupt gibt, ist für manche Autoren noch nicht entschieden (BOUTELIER et al., 1970), obwohl sich die Hinweise häufen, daß gerade bei pathologischen Gegebenheiten in anderen Organen des Oberbauchs (Gallenwegsanomalien, Billroth-II-Resektionen usw.) die Bakterienbesiedlung per ascensionem Ursache und nicht Folge einer akuten Pankreatitis darstellt (JACKIEWICZ, 1977; KUNE und COSTER, 1972; PETTERSON und GORDIN, 1970; DAHLGREN und STENRAM, 1976; WILLIAMS und BYRNE, 1968).

Beobachtet man eine eitrige, bakterielle Pankreatitis, so wird sie in der Regel zu den Komplikationen einer akuten serösen und insbesondere einer akuten hämorrhagisch-nekrotisierenden Pankreatitis gezählt, d.h. zu den sekundären Organerkrankungen gerechnet (BOUTELIER et al., 1970; CAMERON et al., 1975; FILIN et al., 1975; TOSKIN und BELOMAR, 1976). Antibiotika haben in der Standardtherapie der akuten Pankreatitis trotz verschie-

dener Einwände (RAHMAN, 1972; FINCH et al., 1976) einen festen Platz (GOEBEL, 1971; SPAINHOUR und WEBSTER, 1974; HOWES et al., 1975; CAMERON et al., 1975), doch nicht als kausale Maßnahme, sondern als prophylaktische Maßnahme gegen Komplikationen.

Unseres Erachtens gewinnt die bakterielle Besiedlung des Pankreas und speziell die aufsteigende Entzündung aus verschiedenen Gründen zunehmend an Bedeutung, wobei die Frage, ob primäre oder sekundäre Entzündung, außer Acht gelassen wird.

b) Der Einsatz endoskopischer Untersuchungsmethoden und Möglichkeit der direkten retrograden Keimeinschleppung

Die wichtige Rolle, die die Gastro-Duodenoskopie sowie die endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie (im folgenden als ERCP abgekürzt) in der Diagnostik von Oberbaucherkrankungen spielen, ist unbestritten (HARADA et al., 1977). Doch beinhalten diese Methoden als Kehrseite die Möglichkeit der direkten Keimeinschleppung in das Duodenum, die Gallenwege und den Ductus Wirsungianus. Eine Reihe von Fällen von eitrigen Manifestationen am Pankreas, von Infektionen der Gallenwege und von septischen Komplikationen wurde bereits publiziert (ZIMMON et al., 1975; JAMES und COLLIN, 1976; IHRE und HELLERS, 1977; LAM et al., 1977; TSENG et al., 1977; MORLEY und CAMPBELL, 1977), wobei auch der Nachweis von kontaminierten Instrumenten als Infektionsquelle erbracht wurde (ELSON et al., 1975). Auch ein lege artis sterilisiertes Endoskop kann durch die Rachenpassage Keime in die Oberbauchorgane einschleppen.

Das Risiko der Keimeinschleppung in das Pankreas mittels ERCP steigt deutlich an, wenn vorbestehende Pankreaserkrankungen (rezidivierende Pankreatitiden, Pseudozysten, Gangobstruktionen), Leber-Gallenwegserkrankungen (Steine, Gangobstruktionen, Empyeme etc.) oder pathologische Verhältnisse im Duodenum (blind loop o.ä.) vorhanden sind. Alle oben genannten Autoren betonen das Risiko einer Inokulation des Pankreas für diese Fälle. Bei den Keimen, die bisher bei Komplikationen der ERCP nachgewiesen wurden, handelte es sich fast immer um gramnegative Enterobakterien wie *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides*arten o.ä., die allesamt als problematische Hospitalismuskeime bekannt sind (TSENG et al., 1977; LAM et al., 1977).

Die retrograde Instillation von gramnegativen Enterobakterien im Zuge der Kontrastmittelgabe bei ERCP stellt ein sehr weitgehendes klinisches Analogon zu unserer experimentellen Anordnung dar; die Berichte über septische Komplikationen nach ERCP legen den Schluß nahe, daß es auch in der Reaktionsweise des Organismus auf die Keiminvasion Parallelen gibt.

c) Mögliche Wege der bakteriellen Besiedlung des Pankreas

Bei verschiedenen bakteriellen Allgemeinerkrankungen und Organerkrankungen wurde die Manifestation einer Pankreatitis beobachtet, u.a. bei Mykoplasmen-Pneumonien (FREEMAN und McMAHON, 1978; SCHMID und BLAICH, 1976), bei *Yersinia-enterocolitica*-Cholangitiden (PETTERSSON und GORDIN, 1970), bei Typhus abdominalis (KUNE und COSTER, 1972; RUSSEL et al., 1976), bei rezidivierenden eitrigen Cholangitiden unterschiedlicher

Ätiologie (ONG et al., 1971) und bei Gallesteinleiden mit *Escherichia-coli*-haltiger Galle (JACKIEWICZ, 1977). An dieser Übersicht fällt auf, daß in fast allen Fällen die Gallenblase bzw. die Gallenwege von der Infektion betroffen sind. Auch der Typhus kann hier subsumiert werden. Daraus kann man schließen, daß die sehr häufige Koinzidenz von Gallenwegserkrankungen und Pankreatitis nicht unbedingt nur mit dem Galle-Reflux zusammenhängt, wie es die "Common-Channel-Theorie" (OPIE, 1901) fordert, sondern daß die Gallenwege als Erregerreservoir für ascendierende Infektionen des Pankreas fungieren könnten. Als Ausbreitungsweg kommt bei Gallenwegsaffekten neben der Infektion per ascensionem v.a. noch die lymphogene Infektion des Pankreas in Frage, da zwischen den beiden Organen ein gemeinsames Lymphgefäßnetz besteht (THE, 1977). Von einigen Autoren (HOWES et al., 1975; CAMERON et al., 1975) wird auch die transmurale Infektion vom Colon transversum aus als Infektionsweg eitriger Pankreatitiden diskutiert.

Bei Patienten mit Billroth-II-Resektion enthält die zuführende Schlinge häufig Keime, meist Enterobakterien. DAHLGREN und STENRAM (1976) konnten im Tierexperiment zeigen, daß sich bei Obstruktion der zuführenden Schlinge ("Acute Afferent Loop Syndrome") eine ascendierende bakteriell-leukozytäre Pankreatitis ausbildet, deren Prognose bei nicht sofortiger Therapie infaust ist (vgl. auch LEGGE et al., 1971). Allgemein anerkannt ist die Möglichkeit der bakteriellen Besiedlung im Rahmen einer Sepsis (CAMERON et al., 1975; BOUTELIER et al., 1970).

d) Zur Pathologie der akuten bakteriell-azzendierenden
Pankreatitis beim Menschen

IHRE und HELLERS (1977), ELSON et al. (1975), ZIMMON et al. (1975) u.v.a. beschreiben zwar verschiedene Fälle einer Koinzidenz von akuter Pankreatitis und bakterieller Infektion oder Infektionskrankheit. Fast alle beschreiben nur den klinischen Verlauf der Pankreatitis und diskutieren die Infektion als mögliche Ätiologie, sagen aber nichts aus über den Pathomechanismus der Infektion des Pankreas, so daß sich nicht nachprüfen läßt, inwieweit bei den geschilderten Fällen eine ähnliche lokale und systemische Reaktion abläuft wie die in unserem tierexperimentellen Modell beschriebene. TAURA et al. (1975, 1976) kamen aufgrund ähnlicher ultrastruktureller Befunde bei einem Fall von akuter hämorrhagischer Pankreatitis beim Menschen und bei der experimentell am Hund ausgelösten Pankreatitis (retrograde Trypsin-Infusion) zu dem Schluß, daß die azzendierende Infektion des Organs eine wichtige Rolle bei der Entstehung der schweren Formen von akuter Pankreatitis spielen kann und erwähnen die Ruptur der Basalmembran der Azini als wichtigen Faktor.

Insgesamt herrscht in der Frage des Pathomechanismus von bakteriell-eitrigen Affektionen des Pankreas allgemein noch große Unklarheit. Das drückt sich auch in den Therapie-Richtlinien aus, die von den verschiedenen internistischen und chirurgischen Schulen empfohlen werden (SHALIMOV et al., 1977; NEHER, 1977; GOEBEL, 1971; SPAINHOUR und WEBSTER, 1974), v.a. in der Auseinandersetzung um die Effizienz einer prophylaktischen oder therapeutischen Antibiotikagabe (FINCH et al., 1976; PAPP et al., 1975; RAHMAN, 1972; HOWES et al., 1975; CAMERON et al., 1975).

Die nach wie vor sehr hohe Mortalität eitriger Pankreatitiden (46 - 85 %, FILIN et al., 1977) läßt auf das Wirksamwerden ähnlicher Mechanismen wie in unserem Modell schließen und betont zugleich die Notwendigkeit weiterer Nachforschungen auf diesem Gebiet.

E. ZUSAMMENFASSUNG

In der Diskussion der Ätiologie der akuten Pankreatitis fand die bakterielle Genese der Entzündung bisher wenig Beachtung. Das Verhalten des exokrinen Pankreas und weiterer lebenswichtiger Organe auf die intraduktale Instillation von Escherichia-coli-haltiger Bouillon wurde am tierexperimentellen Modell untersucht. Dazu wurden Wistar-Ratten verschiedene Mengen einer Escherichia-coli-haltigen Bouillon mit einer Keimkonzentration von ca. 10^{10} - 10^{11} /ml in den Pankreasgang gespritzt; die einzelnen Volumina betrugen 1 ml (9 Tiere), 0.5 ml (4 Tiere), 0.2 ml (7 Tiere) und 0.1 ml (2 Tiere). 3 Ratten erhielten je 0.3 ml einer Bouillon mit wesentlich niedrigerer Keimkonzentration (Faktor 10^{-5}). Als Kontrolltiere wurden Ratten verwendet, denen - ceteris paribus - jeweils 0.3 ml einer sterilen Bouillon intraduktal appliziert wurde.

Von allen Tieren wurden das Pankreas, die Leber, die Nieren, das Duodenum, das Kolon, das Herz, die Lungen, die Kopfspeicheldrüse und die Milz histologisch bearbeitet und untersucht. Darüber hinaus wurden aus jeder Versuchsgruppe Pankreaten elektronenmikroskopisch untersucht.

Die makroskopischen, histologischen und ultrastrukturellen Befunde erbrachten folgende Ergebnisse:

Die Tiere, denen die Bouillon mit der hohen Keimkonzentration injiziert worden war, verstarben in dem Zeitraum zwischen 8 Stunden und 14 Stunden post operationem am Schock, und zwar unabhängig davon, welche Menge an Bouillon ihnen appliziert worden war.

Die Bakterien erreichen das Pankreasparenchym via Gangsystem - Azinusbilumen; sie dringen in der Regel von apikal in die Azinozyten ein, lysieren diese komplett und können auch auf benachbarte Azinozyten übergreifen.

Weder die Zytoplasmamembran noch die intrazytoplasmatischen Membransysteme stellen für *Escherichia coli* ein Ausbreitungshindernis dar. Die einzige Schranke, die von den Bakterien weitestgehend respektiert wird, ist die Basalmembran der Azini, so daß sich das Bild des komplett zerstörten, prall mit Bakterien gefüllten und von der Basalmembran umhüllten Azinus ergibt. Wird die Basalmembran vom Interstitium her aufgelöst, dann treten die Keime auch in den interstitiellen Raum über.

Im Interstitium entsteht unmittelbar nach der Instillation ein fortschreitendes Ödem, das man als eine Mischung aus vaskulärem Ödem, Speichelödem und z.T. Bouillon auffassen kann. Dieses entwickelt sich allmählich zu einem eiweißreichen Exsudat, zu dem dann Granulozyten, Makrophagen und Lymphozyten hinzutreten. Zu dem fibrinös-leukozytären Exsudat gesellt sich im weiteren Verlauf noch eine hämorrhagische Komponente. Die disseminierten Einzel- und Gruppenzellnekrosen in den Azini entwickeln sich zu größeren, konfluierenden Herden, die massiv Bakterien aufweisen. Die Parenchymveränderungen in Verbindung mit den Alterationen des Gefäßbindegewebes ergeben das Vollbild der bakteriell-leukozytären, hämorrhagischen Pankreatitis.

Im Stadium der fortgeschrittenen bakteriell-leukozytären Pankreatitis entwickelten alle Tiere eine Bakteriämie und Sepsis.

Bei den Tieren, die eine hohe Keimzahl erhalten hatten, ging die bakteriell-leukozytäre Pankreatitis innerhalb eines sehr kurzen Zeitraums (8 - 14 Stunden post operationem) in eine hämorrhagisch-tryptische Nekrose über, die nicht überlebt wurde.

Sowohl die Tiere mit niedriger als auch die mit hoher Keimzahl verstarben im Schock; für die Pathogenese dieses Schocks kommen verschiedene Faktoren in Betracht wie Volumenmangel-, septischer und pankreatogener Schock, die sich im Rahmen des Gesamtgeschehens nicht voneinander trennen lassen.

Die Menge der inokulierten Bakterien scheint sowohl den zeitlichen Ablauf des pathologischen Geschehens (längere Überlebenszeiten) als auch die Ausprägung der einzelnen Phasen (milderer Verlauf; kein Übergang in die tryptische Nekrose) zu beeinflussen.

F. LITERATUR

- BECKER, V.: Sonderformen der Pankreatitis.
Dtsch. Med. J. 21, 900-5 (1970)
- BECKER, V.: Bauchspeicheldrüse (Inselapparat
ausgenommen).
In: DOERR, SEIFERT, UEHLINGER:
Spezielle pathologische Anatomie,
Band 6.
Berlin-Heidelberg-New York (1973)
- BECKER, V.: Histochemistry of the exocrine
pancreas. In: Ciba Foundation
Symposium of the exocrine pancreas.
Normal and abnormal functions.
London (1962)
- BLEYL, U., DÖHNERT, G., HÖPKER, W.W., HOFMANN, W.:
Allgemeine Pathologie.
Berlin-Heidelberg-New York (1976)
- BOUTELIER, P., BERLINSKI, M., EDELMANN, G.:
Les Suppurations aiguës du pancréas.
Annales de Chirurgie 24 (11), 637-45
(1970)
- CAMERON, J.L., et al.: Antibiotic Therapy in Acute Pan-
creatitis.
Surg. Clin. North Am. 55 (6), 1318-24
(1975)
- CHERNOIAROVA, O.D., PODOL'SKIJ, A.E.:
O mekhanizme de'istviya aktiv-
noj 'elastazy na tkan' podzhe-
ludochnoj zhelezy.
Biull. Eksp. Biol. Med. 78 (11),
122-5 (1974)
- DAHLGREN, S., STENRAM, U.:
Acute Pancreatitis and Hepatic
Necrosis in the Acute Afferent Loop
Syndrome. A Histopathological Study
in the rat.
Ups. J. Med. Sci. 81 (1), 61-4
(1976)

- DLUGOSZ, J.: The Role of Lysosomal Hydrolases in the Pathogenesis of Acute Pancreatitis.
Mater. Med. Pol. 6 (4), 260-70 (1974)
- DOERR, W.: Pathologisch-anatomische Untersuchungen zum Problem der Fermententgleisung im Pankreas.
Verh. dtsh. Ges. Path. 37 (1953)
- DOERR, W.: Akute und chronische interstitielle und parenchymatöse Pankreatopathien.
Verh. dtsh. Ges. Verdau. u. Stoffwechselkr. 16, 129 (1952)
- DOERR, W.: Pathogenese der akuten und chronischen Pankreatitis.
Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 70, 718-758 (1964)
- ELSON, C.O., et al.: Polymicrobial Sepsis Following Endoscopic Retrograde Cholangio-pancreatography.
Gastroenterology 69 (2), 507-10 (1975)
- FILIN, V.I., et al.: Osob'ennosti gnojnykh oslozhnenij pri ostrom pankreatite.
Vestn. Khir. imeni I.I. Grekova 119 (11), 131-7 (1977)
- FINCH, W., SAWYERS, J.L., SCHENKER, S.: A Prospective Study to Determine the Efficacy of Antibiotics in Acute Pancreatitis.
Annals of Surgery 183, 667-70 (1976)
- FORELL, M.M., STAHLHEBER, H.: Gallenwege und exokrines Pankreas.
In: W. STEGENTHALER (Hrsg.): Klinische Pathophysiologie.
Stuttgart (1976)
- FREEMAN, R., McMAHON, M.J.: Acute Pancreatitis and Serological Evidence of Infection with Mycoplasma pneumoniae.
Gut 19 (5), 367-70 (1978)

- GOEBEL, H.: Was ist gesichert in der Therapie der akuten und chronischen Pankreatitis?
Internist 12, 498-503 (1971)
- GOTZE, H., ROTHMAN, S.S.: Production of Pancreatitis in Rabbits by Intestinal Re-instillation of Stimulated Pancreatic Secretion.
Lancet 1 (7984), 494-5 (1976)
- HARADA, H. et al.: A diagnostic approach to inflammatory disease of the pancreas by means of endoscopic retrograde cholangiopancreatography.
Gastroenterol. Jpn. 12 (5), 387-94 (1977)
- HARPER, H.A., LÖFFLER, G., PETRIDES, P.E., WEISS, L.: Physiologische Chemie.
Berlin-Heidelberg-New York (1975)
- HOWES, R., et al.: Evaluation of Prophylactic Antibiotics in Acute Pancreatitis.
J. Surg. Res. 18, 197-200 (1975)
- IHRE, T., HELLERS, G.: Complications and Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatography. A Review of the Literature and Presentation of a Duodenal Perforation.
Acta Chir. Scand. 143 (3), 167-71 (1977)
- JACKIEWICZ, Z.: Evaluation of Bacterial Flora in the Bile during Acute Pancreatitis and Cholelithiasis.
Pol Przegl. Chir. 49 (8), 749-56 (1977)
- JAMES, E.C., COLLIN, D.B.: Sepsis Complications in Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography.
Am. Surg. 42 (4), 229-32 (1976)
- JANIGEN, D.T., et al.: Foreign Serum-Induced Pancreatitis in Mice.
Lab. Invest. 33 (6), 591-607 (1975)

- JAWETZ, E., MELNICK, J.L. ADELBURG, E.A.:
Medizinische Mikrobiologie.
Berlin-Heidelberg-New York (1977)
- KOCH, H.: Komplikationen der ERCP und deren
Verhütung.
In: DEMLING, L., KOCH, H., RÖSCH, W.
(Hrsg.): Endoskopisch retrograde
Cholangio-Pankreatikographie - ERCP -.
Stuttgart 1979
- KORN, K.J. Hämorrhagisch-nekrotisierende Pankrea-
titis durch lokales Schwartzman-Phäno-
men. Ihre Abgrenzung von der trypti-
schen Pankreatitis.
Frankfurt. Z. Path. 73, 203-227 (1963)
- KUNE, G.A., COSTER, D.:
Typhoid Pancreatic Abscess.
Med. J. Aust. 1, 417-8 (1972)
- LAM, S.K., et al.: How often does Bacteraemia Occur
following Endoscopic Retrograde Chol-
angiopancreatography (ERCP)?
Endoscopy 9, 231-4 (1977)
- LAMPEL, M., KERN, H.F.:
Acute Interstitial Pancreatitis in
the Rat Induced by Excessive Doses
of a Pancreatic Secretagogue.
Virchows Arch. (Pathol. Anat.) 373 (2),
97-117 (1977)
- LOMBARDI, B., ESTES, L.W., LONGNECKER, D.S.:
Acute Hemorrhagic Pancreatitis
(Massive Necrosis) with Fat Necrosis
Induced in Mice by DL-Ethionine Fed
with a Choline-Deficient Diet.
Am. J. Path. 79 (3), 465-80 (1975)
- MORLEY, K.D., CAMPBELL, C.B.:
Initial Experience with Endoscopic
Retrograde Cholangiopancreatography:
The Role in Clinical Practice.
N.Z. Med. J. 86 (594), 169-73 (1977)
- NEHER, M.: Der derzeitige Stand der operativen
Behandlung der akuten Pankreatitis.
Z. Gastroenterol. 15 (2), 67-75 (1977)

- NEVALAINEN, T.J.: Pancreatic Injury Caused by Intra-
ductal Injection of Foreign Serum
in Rat.
Virchows Archiv (Cell. Pathol.)
27 (1), 89-98 (1978)
- ONG, G.B., et al.: Acute Pancreatitis Associated with
Recurrent Pyogenic Cholangitis.
Br. J. Surg. 58 (12), 891-4 (1971)
- OPIE, E.L.: The relation of cholelithiasis to
disease of the pancreas and to fat
necrosis.
Amer. J. med. Sci. 27-43 (1901)
- PAPP, M., et al.: Glucagon Treatment of experimental
Acute Pancreatitis.
Acta Med. Acad. Sci. Hung. 32 (2),
105-16 (1975)
- PAPP, M.: Pathogenesis of Acute Pancreatitis:
Pancreatic Ductal-Interstitial and
Lymphatic Pathways.
Acta Med. Acad. Sci. Hung. 33 (3),
191-206 (1976)
- PELLEGRINI, C.A., et al.: Acute Pancreatitis of Rare Causation.
Surg. Gynecol. Obstet. 144 (6),
899-902 (1977)
- PETTERSON, T., GORDIN, R.:
Yersinia enterocolitica Infection
as a Possible Cause of Gallbladder
and Pancreatic Disease.
Ann. Clin. Res. 2, 157-60 (1970)
- RAHMAN, F.: Pancreatitis: Mortality, Antibiotics.
Ann. Intern. Med. 76 (6), 1044-5
(1972)
- RUSSEL, I.J., et al.: Pancreatitis Complicating Typhoid
Fever. Report of a Case.
Journal of the American Medical
Association 235 (7), 753-4 (1976)

- SCHLEGEL, H.G.: Allgemeine Mikrobiologie. (4. Aufl.)
Stuttgart (1976)
- SCHMID, E., BLAICH, E.:
Akute Pankreatitis bei Infektion mit
Nykoplasma pneumoniae.
Z. Gastroenterol. 14 (5), 536-7 (1976)
- SEELIG, R., SEELIG, H.P.:
The Possible Role of Serum Complement System in the Formal Pathogenesis of Acute Pancreatitis. II. Cobra Venom Factor Pancreatitis - Sodium-taurocholate and Desoxycholate Pancreatitis.
Acta Hepatogastroenterol. 22 (137), 335-46 (1975)
- SEELIG, R., SEELIG, H.P.:
Complement-Mediated Acinar Cell Necrosis in Pancreatitis Induced by Basement Membrane Antibodies.
Virchows Arch. (Pathol. Anat.) 371 (1), 69-77 (1976)
- SEELIG, R., et al.: Akute Pankreatitis nach intrapankreatischer Komplementaktivierung bei der Ratte.
Z. Gastroenterol. 14 (6), 654-67 (1976)
- SHALIMOV, A.A., et al.:
Khirurgicheskoe lechenie pankreatitov i ikh oslozhnenij.
Klin. Khir. 4, 1-7 (1977)
- SPAINHOUR, J.B., WEBSTER, P.D.:
Current Diagnosis and Treatment of Acute Pancreatitis.
South. Med. J. 67 (11), 1292-6 (1974)
- TAURA, S., et al.: Ultrastructural Studies of Human Acute Pancreatitis.
Gastroenterol. Jpn. 10 (2), 132-40 (1975)
- TAURA, S., ITO, T., TSUCHIA, R., TAKEBAYASHI, S.:
Ultrastructural Studies of Experimental Acute Pancreatitis.
Gastroenterol. Jpn. 11 (1), 12-22 (1976)

- THAL, A., et al.: An Experimental Study of Bacterial Pancreatitis.
Surg. Gynec. Obstet. 103, 459-68 (1956)
- THE, T.L.: A Review of the Aetiology and Pathogenesis of Acute Pancreatitis.
Part I: Classification, Role of Infection, Common Channel Theory and Duodenal Reflux.
West Indian Med. J. 26 (4), 175-81 (1977)
- TSENG, A., et al.: Pancreas Abscess: A Fatal Complication of Endoscopic Cholangiopancreatography (ERCP).
Endoscopy 9 (4), 250-3 (1977)
- TOSKIN, K.D., BELOMAR, I.D.: Gnojno-nekroticheskij pankreatit i ego khirurgicheskoe lechenie.
Vestn. Khir. 117 (11), 15-9 (1976)
- ULSHEN, M., ROLLO, J.L.: Pathogenesis of Escherichia Coli Gastroenteritis in Man - Another Mechanisms.
New England J. Med. 302 (2), 99-101 (1980)
- WILLIAMS, L.F., BYRNE, J.J.: The Role of Bacteria in Hemorrhagic Pancreatitis.
Surgery 64 (5), 967-72 (1968)
- YOUMANS, G.P., PATERSON, P.Y., SOMMERS, H.M.: The Biologic and Clinical Basis of Infectious Diseases.
Philadelphia-London-Toronto (1975)
- ZIMMON, D.S., et al.: Complications of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. Analysis of 300 Consecutive Cases.
Gastroenterology 69 (2), 303-9 (1975)

Herzlich danken möchte ich

Herrn Professor Dr. Volker Becker für die Übernahme
des Referats und die Bereitstellung der Einrichtungen
des Pathologischen Instituts,

Herrn Priv.-Doz. Dr. Klaus Richter für die Übernahme
des Korreferats und die umfassende Betreuung und
Anleitung,

Frl. Inga Stephan für die tatkräftige Unterstützung
bei den experimentellen Arbeiten.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Unterstützung
der Arbeit im Rahmen des Projekts "Immunpankreatitis"
von Priv.-Doz. Dr. med. habil. Klaus Richter.

LEBENS LAUF

Ich, Josef Birkmann, wurde am 14. Dezember 1953 als Sohn des Lagerarbeiters Johann Birkmann und seiner Frau Irmgard Birkmann, geb. Striedl, in Pifflitz, Gemeinde Künzing, Landkreis Deggendorf, geboren. Ich bin der Älteste von acht Kindern.

Von September 1960 bis Juli 1965 besuchte ich die Volksschule Künzing, von wo aus ich im September 1965 in das Staatliche Landschulheim Marquartstein, Landkreis Traunstein, übertrat, und zwar in den neusprachlichen Zweig. Im Juni 1973 legte ich dort die Reifeprüfung ab.

Von Juli 1973 bis Oktober 1974 leistete ich meinen Zivildienst im Heim für geistig behinderte Kinder in Pocking, Landkreis Passau, ab, um dann im November 1974 an der Universität Regensburg das Studium der Medizin zu beginnen.

Im August 1976 absolvierte ich in Regensburg die Ärztliche Vorprüfung und immatrikulierte mich dann im Oktober 1976 zum weiteren Studium der Medizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Dort absolvierte ich im März 1978 den ersten, im März 1980 den zweiten und im April 1981 den dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

